UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1963 — N° 35

HISTIOCYTOSES X de l'Enfant

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 15 Mai 1963

PAR

JEAN-PAUL BESOMBES

Ancien Externe des Hôpitaux

Membres du Jury : MM. SOREL, *Président.* ; VIRENQUE, BARDIER, MONNIER, *Assesseurs.* ; SALVADOR, *Suppléant.*

IMPRIMERIE FORESTIE
23, Rue de la République, 23
MONTAUBAN

1963

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547605_0072

HISTIOCYTOSES X DE L'ENFANT

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Tableau du Personnel

DOYEN ..... MM. LAZORTHES.
1er ASSESSEUR ..... BLANC.
2e ASSESSEUR ..... SOREL.

DOYENS HONORAIRES

MM. GORSE, CALVET, LEFEBVRE, BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RIBAUT, VALLOIS, NANTA, DUCUING, TAPIE, DELAS, RISER.

SECTION MEDECINE

Professeurs

Clinique médicale .... MM.	MÉRIEL.
Clinique médicale	GADRAT.
Clinique chirurgicale et gynécologie	FABRE, P.
Clinique chirurgicale du cancer	GRIMOUD.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	VIRENQUE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX.
Clinique des maladies de la tuberculose et pathologie interne	MOREL.
Clinique des maladies des voies urinaires ..	LHEZ.
Clinique médicale infantile et puériculture ..	SOREL.
Clinique médicale de la 1re enfance	BARDIER.
Clinique neurologique et psychiâtrique	GÉRAUD.
Clinique obstétricale ..	GUILHEM, P.
Clinique odonto-stomatologique	CADENAT, H.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES,
Clinique ORL et chirurgie maxillo-faciale ..	CALVET.
Clinique rhumatologique.	RUFFIÉ, R.
Clinique traumotologique des membres	RIEUNAU.
Accouchement et obstétricie sociale	PONTONNIER.
Anatomie	LAZORTHES.
Anatomie appliquée ...	POULHES.
Anatomie pathologique .	FABRE, J.
Bactériologie, hygiène et médecine sociale	ANDRIEU.
Chimie biologique	VALLEGUIÉ.
Electro-Radiologie	MARQUÈS.
Embryologie générale ..	BROUSSY, J
Histologie	BIMES.
Hydrologie thérapeutique et climatologie ..	DARNAUD.
Médecine légale et Médecine du travail ..	PLANQUES.
Médecine sociale	BOUNHOURE.
Parasitologie	BOUISSET.
Pathologie chirurgicale.	DAMBRIN.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Physico-Chimie	AUVERGNAT.
Physiologie	LAPORTE, Y.
Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Propédeutique médicale.	LAPORTE, J.
Thérapeutique	DARDENNE.

Professeurs à titre personnel

Anatomie générale et comparée	COULOUMA.
Bactériologie ..... Mme	ENJALBERT.

Professeurs sans Chaire

Biochimie médicale ...	DOUSTE-BLAZY
Histologie et Embryologie	PLANEL.
Ophtalmologie	DÉODATI.
Parasitologie	RUFFIÉ, J
Physiologie	MONTASTRUC
Physique médicale ...	BRU.

Maîtres de Conférences agrégés

Anatomie	BASTIDE.
Anatomie pathologique .	BOUISSOU
Anesthésiologie	LARÉNG.
Carcinologie	ESTRADE.
Chirurgie générale	GÉDÉON.
Electroradiologie	PONS.
Hématologie	DUCOS.
Histologie et embryologie	GUILHEM, A.
Médecine Générale	MONNIER.
Oto-Rhino-Laryngologie.	CLAUX.
Pathologie expérimentale	GLEIZES.
Physiologie	BESSOU.
Physique médicale	COMMANAY.

Agrégés

Médecine générale	RIBAUT. CALAZEL. RASCOL. LE TALLEC- RIBET-
Chirurgie générale	ENJALBERT. FICAT. PASQUIÉ. SOUQUET SARRAZIN GAUBERT-
Dermatologie et Syphiligraphie	DUPRÉ.
Hydrologie	DENARD
Médecine légale	GRÈZES-RUEFF
Neurochirurgie	ESPAGNO, J.
Neurologie et Psychiatrie	GAYRAL.
Ophtalmologie	ESPAGNO, G.
Obstétrique	BEC.
Pneumo-Phtisiologie	DELAUDE.

Agrégés libres

Anatomie	THOMAS
Pathologie chirurgicale.	DIEULAFÉ.

SECTION PHARMACIE

Professeurs

Botanique et cryptogamie ..... Mme	DULUCQ-MAIHOU
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle ..... MM.	BOURBON.
Chimie pharmaceutique.	BLANC.
Matière médicale	VINCENT.
Pharmacie chimique et pharmacodynamie ...	CAUJOLLE.
Pharmacie galénique ..	STANISLAS.
Zoologie	ROUX.

Professeurs à titre personnel

Pharmacie	COUTURIER

Professeurs sans Chaire

Microbiologie	BREUILLAUD
Sciences naturelles .... Mme	CAUJOLLE.
Sciences Physiques	PITET.

Maîtres de Conférences agrégés

Toxicologie	BROUSSY, G.

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal ..	ROCHE.
Secrétaire	BERRUT.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 Mai 1891)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1963 N° 35

HISTIOCYTOSES X de l'Enfant

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 15 Mai 1963

PAR

JEAN-PAUL BESOMBES

Ancien Externe des Hôpitaux

Membres du Jury

MM. SOREL, *Président.*
VIRENQUE
BARDIER
MONNIER
SALVADOR, *Suppléant.*

Assesseurs.

IMPRIMERIE FORESTIE
23, Rue de la République, 23
MONTAUBAN

1963

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Je dédie ce travail

A MA MÈRE,

A MON PÈRE,

A TOUS LES MIENS,

en reconnaissance pour les jours passés,
en espérant pour les jours à venir.

A TOUS MES AMIS

INTERNES ET EXTERNES DES HOPITAUX

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile et de Puériculture

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Après nous avoir guidé vers la Pédiatrie, vous nous faites le grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury de Thèse,

Qu'il nous soit permis de vous en remercier, ainsi que de l'extrême bienveillance que vous nous avez toujours témoignée.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. VIRENQUE

Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique

Chirurgien des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Nous avons eu la chance d'être externe dans votre Service durant toute une année ; ce travail est pour nous l'occasion d'exprimer notre admiration et notre respectueuse gratitude pour l'enseignement que vous nous avez prodigué.

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BARDIER

Professeur de Clinique Médicale de la Première Enfance

Médecin des Hôpitaux.

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier les malades et les observations de votre Service pour l'édification de ce travail. Que celui-ci soit le témoignage de notre reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. MONNIER

Maître de Conférence Agrégé de Médecine Générale

Médecin des Hôpitaux.

Pendant le stage d'externe que nous avons effectué dans le Service de Monsieur le Professeur GADRAT, nous avons bénéficié chaque jour de la rigueur et de la logique de votre enseignement ; nous sommes heureux de pouvoir dire combien nous avons aimé travailler dans ces conditions.

MONSIEUR LE DOCTEUR SALVADOR

Chargé de Cours à la Faculté

Médecin Dermato-Vénérologue des Hôpitaux.

Nous vous remercions pour la très grande bienveillance dont vous nous avez entouré pendant nos études médicales, ainsi que pour l'aide que vous nous avez apporté jusque dans cette thèse. Qu'elle nous soit le moyen d'exprimer notre profond attachement.

A tous ceux qui nous ont aidé à l'élaboration de ce travail, et plus particulièrement à :

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BOUISSOU

Maître de Conférence Agrégé d'Anatomie-Pathologique.

Nous le remercions très vivement pour ses nombreux conseils.

MONSIEUR LE DOCTEUR Cl. REGNIER

Ancien Chef de Clinique à la Faculté.

Il nous a sans cesse guidé et suivi ; nous ne saurions trop l'en remercier et lui exprimer notre respectueux dévouement.

MONSIEUR LE DOCTEUR BOURSE

qui a commenté tous les résultats d'ordre hématologique ; avec notre gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A.-R. CHANCHOLLES

Ancien Chef de Clinique à la Faculté.

qui nous avait préparé à l'externat et toujours entouré de son amicale bienveillance ; en remerciements pour son aide précieuse.

A TOUS MES CAMARADES DE FACULTÉ.

INTRODUCTION

Peu de Maladies ont suscité autant de controverses, de discussions et d'hypothèses aussi différentes, que les HISTIOCYTOSES « X » DE L'ENFANT.

Il nous a été donné d'en observer QUATRE CAS dans les Services de Médecine Infantile et de Maladies de la Première Enfance, de nos Maitres :

les Professeurs R. SOREL et A. BARDIER.

A cette occasion, nous avons entrepris une revue aussi complète que possible des observations publiées dans la Littérature médicale.

Cette étude a été codifiée de la façon suivante :

I. — *Le Système Réticulo-endothélial.*
II. — *Les Réticuloses.*
III. — *Etude historique et Evolution des idées.*
IV. — *Présentation des Observations personnelles.*
V. — *Aspects cliniques, radiologiques, biologiques et anatomopathologiques.*
VI. — *Etiologie.*
VII. — *Diagnostic et Cadre nosologique.*
VIII. — *Traitement.*
— *Conclusions.*

CHAPITRE PREMIER

LE SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHELIAL

Avant 1913, on considérait le tissu réticulo-endothélial comme un ensemble de cellules qui revêtaient les sinus lymphatiques des ganglions, les sinus sanguins de la rate, les capillaires sinusoïdes de la moëlle et dont faisaient partie les cellules réticulaires hépatiques.

Ces cellules sont toutes d'aspect réticulaire et indissociables de fibrilles précollagènes. Elles sont de forme allongée et émettent par leurs deux extrémités des prolongements qui les anastomosent entre elles. Leur noyau est gros, clair, vésiculeux, nucléolé. Leur cytoplasme est clair, légèrement acidophile, la membrane cellulaire dessinée. Ces cellules sont douées de phagocytose.

Différents auteurs ont monté, en effet, que cette propriété était commune à l'ensemble de ces éléments, bien qu'ils soient de siège différent.

— Ainsi, Virchow puis Dubar ont précisé que certaines cellules des ganglions lymphatiques captaient les colorants.

— Billroth a prouvé que les cellules réticulaires des cloisons des sinus des ganglions lymphatiques étaient douées de phagocytose.

Kupfer a révélé que les cellules endothéliales des capillaires du lobule hépatique, qui portent son nom, bénéficiaient du même pouvoir.

— Mais à cette idée de tissu réticulo-endothélial va succéder une conception plus large. Elle sera l'aboutissement et la synthèse réalisés par Aschoff de travaux antérieurs.

— Tels ceux de Ranvier qui, en 1890, avait déjà trouvé que certaines cellules libres et mobiles du tissu conjonctif avaient la même propriété de phagocytose.

— Metchnikoff classait les phagocytes en microphages et en macrophages.

— Les premières groupent la majorité des granulocytes;

— Les deuxièmes, ceux de la pulpe splénique, des ganglions lymphatiques, des cellules de Kupffer et les grands mononucléaires.

Marchand-Mallory, puis Renaut et Dubreuil, décrivaient tour à tour des éléments cellulaires doués de phagocytose situés non seulement dans les ganglions, la rate et le foie, mais encore dans tout l'organisme.

Grâce à l'ensemble de ces travaux, Aschoff et Landau en 1913, individualisent, dans tout l'organisme, un ensemble cellulaire qui après injection de colorants vitaux (encre de Chine, bleu trypan) fixe ceux-ci de façon élective.

Ainsi, à partir d'une fonction physiologique, ces auteurs émettent la théorie d'un système cellulaire ou *système réticulo-endothélial*.

– Ce système comprend les cellules fixes, endothéliales des anciens auteurs, et des cellules mobiles désignées par Kiyono sous le terme général d'histiocytes.

— Selon les termes de Morel (92), « les histiocytes sont « assemblés dans un système dont les constituants ne sont « pas caractérisés par leur morphologie mais par leur ori« gine mésenchymateuse et, plus encore par leurs propriété« tés et potentialités physiologiques ».

L'histiocyte est une cellule mobile, à cytoplasme diffluent. Celui-ci est en général abondant. Cette cellule possède un noyau irrégulier, assez petit, assez sombre, à chromatine peignée. Le nucléole est souvent difficile à voir. Le cytoplasme est en général chargé d'inclusions lipidiques ou pigmentaires. Enfin, cette cellule possède une membrane ondulante qui est difficile à distinguer de la substance fondamentale qui l'entoure.

L'histiocyte est doué de deux caractéristiques fondamentales :

a) Il capte et accumule les colorants;

b) Il se libère et se mobilise avec grande facilité.

C'est donc sur les propriétés pexiques et antixéniques de la cellule histiocytaire qu'est basée la conception du système réticulo-endothélial.

La cellule histiocytaire accumule les colorants colloïdaux électro-négatifs, des particules d'encre de Chine, des pigments biliaires, de la cholestérine, des globules sanguins sénescents et même des microbes, dont le bacille de Koch. L'histiocyte qui fixe les particules étrangères est appelé macrophage. Le pouvoir de phagocytose est dû en partie aux possibilités de mobilisation de cette cellule.

A ces deux propriétés s'ajoute celle de différenciation. En effet, l'histiocyte peut se différencier :

— dans le sens endothélial,
— dans le sens strictement macrophagique,
— dans le sens fibroblastique.

L'exemple en est donné par l'étude des réactions histologiques à un processus inflammatoire. En effet, on assiste à la constitution d'un granulome extrêmement bigarré où les histiocytes sont capables de donner naissance à des cellules macrophagiques, à des fibroblastes qui tendent à endiguer le processus lésionnel, à des cellules endothédiales enfin permettent le développement vasculaire.

En outre, les cellules endothéliales dérivées des histiocytes peuvent donner des monocytes, et les cellules réticulaires sont, elles, à la base de toutes les cellules des lignées globulaires.

Dès lors, on doit mentionner la distribution dans l'organisme des éléments dérivants de la cellule histiocytaire.

Ce sont :

a) les endothéliums des vaisseaux sanguins et lymphatiques;

b) les réticulo-histiocytes des sinus lymphatiques des ganglions, des sinus sanguins de la rate, les cellules étoilées de Kupfer, les capillaires de la moëlle osseuse, des surrénales et de l'hypophyse;

c) les réticulums des pulpes spléniques, des follicules clos et du parenchyme des ganglions lymphatiques;

d) les fibroblastes et fibrocytes, cellules fixes de toutes les variétés de tissu conjonctif;

e) les macrophages;

f) les monocytes, leucocytes endothéliaux, histiocytes du sang, splénocytes de certains auteurs.

Les monocytes sont des éléments mobiles à cytoplasme compact. Leur noyau est arrondi ou polylobé. Ils possèdent un riche réseau chromatinien et pas de nucléole. Les mitochondries sont abondantes et dispersées. Le cytoplasme est important, pseudopodique, riche en très fines granulations azurophiles. Il fixe peu les colorants et a un pouvoir phagocytaire presque nul.

Voici résumées, les multiples possibilités d'évolution de la cellule histiocytaire. Il faut citer encore certaines propriétés physiologiques du système réticulo-endothélial qui ne sont que la résultante des potentialités évolutives de ses composants.

— Il a un rôle érythrolytique.
— Il intervient dans le métabolisme des protides, des lipides, des sels minéraux et de l'eau. Il joue donc un rôle dans la nutrition des tissus.
— Il a, enfin, une fonction immunitaire importante (lymphocytes et plasmocytes en particulier).

Cependant, Chévremont (26*bis*) nie l'appartenance de la plupart des cellules endothéliales au système réticulaire, aussi préfère-t-il parler de système histiocytaire que de système réticulo-endothélial.

Or, de par ses fonctions et ses devenirs multiples, le système réticulo-endothélial va réagir dans la plupart des processus pathologiques, qu'ils soient inflammatoires au sens large du terme, ou sarcomateux,

Le système réticulo-endothélial peut réagir dans le sens d'une prolifération (réticulose) ou d'une dégénérescence sarcomateuse (réticulo-sarcome). Si le terme de prolifération est synonyme de réticulose, on peut différencier celle-ci de la dégénérescence sarcomateuse par certains caractères.

— *La réticulose* est à point de départ pluri-focal; elle s'étend par métaplasie et ses cellules sont pratiquement identiques aux cellules normales réticulaires. Le processus n'est pas anarchique.

— *La dégénérescence* est à point de départ unicentrique; elle s'étend par métastases et présente de nombreuses atypies cellulaires.

C'est sur cette base que nous comprendrons le terme de réticulose.

Nous allons envisager maintenant la classification de celles-ci et, parmi elles, les Histiocytoses X des auteurs américains (Lichtenstein) (82).

CHAPITRE II

LES RÉTICULOSES

Différents modes de classification des réticuloses ont été proposés.

— Epstein puis Uehlinger furent les premiers auteurs à classifier ces affections.

— Uehlinger (136) subdivisait ainsi les réticuloses :
— Réticuloses de surcharge,
— Réticuloses de réaction à un processus infectieux,
— Réticuloses hyperplasiques spontanées.
— Réticuloses dysplasiques à type tumoral et à type de maladies mésenchymateuses systématisées.

— Guichard (62), en 1932, proposait la classification suivante :

— Réticuloses de « bloc » ou de réserve.
— Réticuloses de réaction infectieuse.
— Réticuloses dysplasiques.
— Réticuloses d'hyperplasie pure.

*
* *

— En 1934, Oberling et Guérin (98) critiquèrent cette classification, car elle s'appuyait sur des bases pathogéniques et étiologiques pour les deux premiers éléments, histopathologiques pour les deux derniers.

— Oberling et Guérin proposent alors, en dépit d'une classification étiologique impossible à faire, les groupes suivants :

1° *Réticuloses et réticulo-endothélioses pures :*
— forme aiguë avec purpura du nourrisson [type Letterer (80), Roussy et Oberling (110)] ;
— forme aiguë de l'adulte;
— forme chronique;
— lympho-réticuloses.

2° *Réticuloses et réticulo-endothélioses associées : avec syndrômes leucémiques, avec d'autres affections hémolymphatiques.*

Ces auteurs rejettent les processus de blocage caractérisés par un trouble du métabolisme, les affections infectieuses d'étiologie connue, les processus franchement néoplasiques. Seuls sont retenus, les processus morbides qui ne sont définis que par une prolifération réticulo-histiocytaire.

L'avantage de cette classification est de restreindre le cadre des réticuloses et de former un groupe de réticuloses dites « pures » désignant par ce terme un groupe provisoire d'attente.

Dans ce groupe sont réunies les affections qui pour le moment ne se caractérisent que par leur substratum histopathologique (Mottura - 93), à savoir la prolifération irréversible des éléments réticulo-histiocytaires. Ce groupe est amené à être démembré au fur et à mesure que l'on connaîtra l'étiologie des affections qui y sont rangées.

*
* *

Pour l'établissement des rapports du Congrès d'Anatomie Pathologique de l'Union Médicale Méditerranéenne de Toulouse (1956), les réticuloses furent classées en trois chapitres :

— Réticuloses se présentant comme des phénomènes réactionnels vis-à-vis des infections;
— Réticuloses métaboliques;
— Réticuloses néoplasiques auxquelles Mottura préfère le terme de réticulose maligne.

1) Cazal traite des réticulopathies ou réticulites infectieuses. Il écarte cependant de ce groupe des cas de réticuloses rattachées, par certains auteurs [Guizetti (63), Van Creveld (139), Glanzmann (53)], à une étiologie infectieuse. Il s'agissait, dans ces cas, d'un processus infectieux surajouté à une réticulose d'étiologie inconnue.

L'auteur classe ces réticulites en :

— Réticulites à parasites nuclées.
— Réticulites Rickettsiennes.

— Réticulites bactériennes.
— Réticulites virales.

2) Sanchez, Lucas (117), analyse les réticuloses métaboliques et les définit comme « les modifications présentées :

— par les cellules réticulaires proprement dites;
— par les histiocytes, et, dans certains territoires endothéliaux, dans la mesure où ces modifications sont caractérisées par l'hypertrophie ou l'hyperplasie de ces éléments, ou par les deux à la fois. Elles se présentent alors, comme conséquence d'un trouble métabolique ou tout au moins comme phénomène avec un tel trouble ».

Les troubles du métabolisme des lipides sont pratiquement les seuls à l'origine de réticuloses métaboliques.

Sanchez Lucas classe dans ce cadre :

— la maladie de Gaucher, dans laquelle les lipides déposés sont des cérébrosides;
— la maladie de Niemann-Pick, des phosphatides;
— l'idiotie Amaurotique de Tay Sach.

En outre, l'auteur place ici les thesaurismoses cholestériniques et, parmi elles, la maladie de Hand-Schuller-Christian. Or, il ne s'agit pas d'une affection consécutive à un trouble général ou local du métabolisme des lipides. Le dépôt lipidique est secondaire à la prolifération réticulo-endothéliale.

3) Mottura, enfin, fait un rapport complet sur les réticuloses malignes et individualise.

1° des formes pseudo-leucémiques des réticuloses malignes :

a) la réticulose aiguë du nouveau-né, type Letterer-Siwe;

b) les réticuloses aiguës, plus souvent subaiguës, du grand enfant ou de l'adulte;

c) les formes de réticuloses à manifestations cutanées prédominantes.

Ces réticuloses sont dites essentielles, idiopathiques, ou « pures », sous-entendant qu'elles appartiennent à un cadre provisoire.

2° des formes néoplasiques de réticuloses malignes. — Mottura les différencie des affections sarcomateuses et les classe en :

a) granulome malin;

b) lympho-adénopathie giganto-folliculaire de Brill-Symmers;

3° des réticuloses malignes à manifestations cutanées : — le mycosis fongoïde.

4° L'auteur s'intéresse aux rapports entre réticuloses malignes et leucoses d'une part, et réticuloses malignes et troubles du métabolisme lipidique d'autre part.

Pour, lui la maladie de Hand-Schuller-Christian doit être classée parmi les réticuloses, car elle ne résulte pas d'un trouble du métabolisme, mais d'une prolifération histiocytaire. Cet auteur rapporte que Lichtenstein avait déjà, en 1953, rapproché les réticuloses malignes aiguës où peuvent exister des manifestations granulo-xanthomateuses, de la maladie de Hand-Schuller-Christan et du granulome éosinophile sous le terme général d' « Histiocytose X ».

Ainsi, peuvent être envisagées, sous le terme de réticulose, des affections dissemblables (infectieuses, métaboliques ou d'étiologie inconnue).

*
* *

Il semble actuellement que l'on puisse décrire, d'une manière arbitraire cependant, les réticuloses, sous différentes rubriques :

1° les réticuloses infectieuses telles que les a décrites Cazal;

2° les réticuloses de surcharge pure;

Type : maladie de Gaucher,
maladie de Niemann-Pick;

3° les réticuloses malignes.

Nous reprendrons ici la définition qu'en a donné Mottura : *affections prolifératives intéressant tout le système réticulo-histiocytaire, apparemment spontanées et évoluant de façon irréversible.*

On retrouve dans ces réticuloses malignes :

— les réticuloses pures : prolifération des cellules réticulo-histiocytaires;

— les réticuloses avec granulomatoses où, à la prolifération réticulo-histiocytaire, s'ajoute une réaction inflammatoire banale qui ne provient pas du système réticulo-histiocytaire;

— des réticuloses malignes, difficiles à classer, connues depuis Lichtenstein sous le nom d'histiocytoses X.

I. — *LES RÉTICULOSES PURES.*

On doit individualiser dans ce chapitre :

a) la réticulose histiomonocytaire de Cazal.

C'est une réticulose maligne, d'évolution aiguë, parfois chronique, toujours fébrile.

— Elle associe : une atteinte de l'état général;
une hépatospleno-adénomégalie;
une anémie.

— On peut retrouver en outre :

= une monocytose sanguine dans 50% des cas:
= des lésions cutanées;
= une atteinte de la plupart des viscères.

— Au point de vue histologique, elle est caractérisée par :

— la prolifération du système réticulo-histiocytaire sans destruction interstitielle, sous forme de :

* cellules réticulaires,
* histiocytes,
* cellules anormales :

sternbergoïdes,
cellules géantes,
multinuclées de Dustin-Weil;

— parfois on retrouve une monocytose importante, parfois une bigarrure de tous les éléments avec plasmocytes, sans qu'il y ait de polynucléaires ni de lymphocytes.

— Cette affection est d'étiologie inconnue.

b) La myélosclérose de Rohr :

associe une fibrose médullaire à une réaction périphérique myéloïde (Splénomégalie myéloïde) et à un passage dans le sang d'éléments myéloïdes.

II. — *LES RÉTICULOSES AVEC GRANULOMATOSE.*

Ce sont des réticuloses destructrices, réalisant une prolifération du tissu réticulo-endothélial et une différenciation cellulaire dans le sens fibroblastique ou dans le sens hématopoïétique.

Elles comprennent :

a) La maladie de Hodgkin, ou Lympho-granulomatose maligne. Elle associe :

— la prolifération de cellules réticulaires normales et pathologiques aboutissant à la cellule de Sternberg;

— et leur différenciation :

= dans le sens hématopoïétique intéressant la série granulocytaire;

= dans le sens fibroblastique : la fibrose va progressivement s'installer et prendre la place des éléments granulomateux;

b) Le mycosis fongoïde :

C'est une granulomatose cutanée avec extension secondaire aux viscères profonds.

Histologiquement, il s'agit d'un granulome très bigarré comprenant :

— des éléments réticulaires,
— des éléments de la série lymphoïde et myéloïde,
— des éosinophiles.

c) Le syndrome de Mickulicz est rattaché à ces affections. Il serait une localisation primitive d'une granulomatose.

III. — *LES HISTIOCYTOSES X.*

Ce terme, dû à Lichtenstein (82), groupe un ensemble de maladies s'apparentant aux réticuloses malignes, mais en différant sur certains points. En effet, elles ne sont pas toujours mortelles et le processus de prolifération réticulo-endothélial n'est pas toujours irréversible.

Ces affections : maladies de Letterer-Siwe, de Hand-Schuller-Christian, et granulome éosinophile, ont de nombreuses similitudes cliniques et histologiques entre elles et avec les réticuloses malignes.

CHAPITRE III

HISTORIQUE

Le terme d'histiocytose X a été proposé par Lichtenstein (82), *pour définir une prolifération de cellules histiocytaires, d'étiologie inconnue.*

Pour aborder l'étude de cette affection, il est indispensable d'en envisager l'historique en suivant l'évolution des idées.

On intègre, à l'heure actuelle, dans ce cadre, trois affections apparemment fort dissemblables :

— la maladie de Letterer Siwe;
— la maladie de Hand-Schuller Christian,
— le granulome éosinophile.

Dans une première partie, nous verrons les différentes étapes historiques de chacun de ces trois syndrômes.

Dans une deuxième partie, nous envisagerons comment de nombreux auteurs ont été amenés à rapprocher ces affections, jusqu'à Lichtenstein en 1953 qui les a regroupées sous le titre de « *Histiocytosis X* ».

I. - Etude analytique historique des différentes affections

1° *LA MALADIE DE LETTERER-SIWE*

— En 1924, Letterer (80) décrit sous le terme de Réticulose aleucémique ou « Aleukamische Rétikulose » le cas d'un nourrisson de 6 mois présentant :

— une hépato-splénomégalie,
— des adénopathies généralisées,
— une anémie,
— un purpura.

Il n'y a pas de cellules anormales dans le sang; l'affection entraîne la mort de l'enfant en onze semaines. L'examen anatomopathologique montre la prolifération de cellules réticulo-endothéliales avec abondance d'éléments histiocytaires au niveau de la moëlle osseuse.

— En 1933, Siwe (127) décrit une observation analogue et insiste sur un certain nombre de points.

Il s'agit d'une maladie fébrile, survenant surtout chez le petit enfant et associant :

— une hépato-splénomégalie modérée;
— une tendance hémorragique (purpura pétéchial généralisé);
— de nombreuses adénopathies (de type non infectieux);
— des lésions osseuses localisées;
— une anémie progressive sans leucocytose;
— Siwe insiste, en outre, sur son caractère fatal; — son évolution plus ou moins longue (quelques

semaines à plusieurs années); — son étiologie inconnue.

L'examen histologique montre en outre :

— l'absence de surcharge lipidique, sauf au niveau des cavités osseuses;

— la prolifération d'éléments réticulaires, endothéliaux, histiocytaires, avec présence de cellules géantes.

— En 1936, Abt et Denenholtz (1) complètent la description de l'affection et la baptisent maladie de Letterer-Siwe.

Elle est caractérisée cliniquement par la description de Siwe et anatomiquement par une prolifération réticulo-histiocytaire sans surcharge lipidique.

Leur statistique comporte un cas personnel et huit autres observations qu'ils reprennent : Letterer (80), Akiba (3), Guizetti (63), Poddovinec (105), Siwe (127), Gittins (52), Foot et Olcott (44), Roussy et Oberling (110).

Abt et Denenholtz insistent sur :

— son apparition chez le sujet jeune;

— sur l'absence de rapports avec la tuberculose et la syphilis;

— sur sa gravité. Elle est mortelle.

Ils rejettent du cadre de la maladie de Letterer-Siwe, les réticuloses s'accompagnant d'un processus infectieux aigü qu'ils croient être à l'origine de l'affection.

— En 1940, Wallgren (145) dénie l'existence d'une réticulo-endothéliose infectieuse non lipidique et pense que l'infection est un élément surajouté dans le tableau clinique.

Rien ne permet de différencier des réticulo-endothélioses entre elles suivant qu'elles sont infectieuses ou non. Il s'agit du même tableau clinique.

Wallgren, le premier, souligne les rapports existant entre la maladie de Hand-Schuller-Christian et la maladie de Letterer-Siwe.

De nombreux auteurs s'intéressent ensuite à la question et étudient surtout, comme nous le reverrons, sa place nosologique par rapport à la maladie de Hand-Schuller-Christian et au granulome éosinophile.

2° *LA MALADIE DE HAND-SCHULLER-CHRISTIAN*

Sous le titre « *Polyuria and Tuberculosis* », Hand (66) décrit en 1893 l'observation d'un garçon de 3 ans qui, tuberculeux, présente en outre :

— un diabète insipide,
— une exophtalmie,
— des lésions cutanées,
— une hépato-splénomégalie,
— un mauvais état général vraisemblablement en rapport avec l'infection tuberculeuse.

Après l'examen anatomo-pathologique, Hand pense qu'il s'agit d'une forme atypique de tuberculose.

Schuller (120), en 1915, rapporte trois observations :

— La première concerne un malade présentant :
  — une exophtalmie unilatérale,
  — des lacunes osseuses au niveau de la voûte du crâne,
  — un syndrôme adiposo-génital.

— La deuxième observation associe :
  — une exophtalmie,
  — un diabète insipide,
  — des lacunes osseuses du crâne et du bassin.

— Schuller attribue cette affection à un disfonctionnement pituitaire. Il parle d' « *Anomaly of the skeleton as a résult of disease of the hypophysis* ».

— Christian (27), en 1919-1920, publie un cas analogue et lui donne la même étiologie que Schuller.

— En 1921, Hand (67) reprend sa précédente observation et celle de Kays (1905) qui présente des lésions analogues.

En désaccord avec Schuller, cet auteur pense qu'il ne s'agit pas d'un disfonctionnement pituitaire mais d'une localisation pituitaire secondaire du processus morbide.

Il en veut pour preuves : l'absence de diabète insipide dans certaines observations et l'existence de lésions osseuses longtemps avant l'apparition du diabète insipide dans d'autres.

Thompson et Dunn (135), en 1925, décrivent le cas d'un garçon de 9 ans, chez qui l'on retrouve la triade de la maladie, dite triade de Hand-Schuller-Christian (diabète insipide — exophtalmie — lacunes osseuses crâniennes).

Il n'existe aucune lésion histologique de la glande pituitaire. Ces auteurs pensent que le diabète insipide est dû à une atteinte histologique, effectivement retrouvée, de l'hypothalamus.

Schuller (121), revoyant son ancienne observation en 1926, et étudiant deux autres cas (dont celui de Christian) affirme que la maladie est bien d'origine hypophysaire et parle de « *Dysostosis hypophysaria* ».

— Rowland (111), en 1928, rapporte deux cas et reprend de nombreuses observations déjà publiées. Il insiste sur l'importance de dépôts lipidiques dans les aires riches en cellules réticulo-endothéliales, parle de « lipidisation » des histiocytes et de dégénérescence xanthomateuse du squelette. Il pense que le phénomène primitif serait un trouble du métabolisme du cholestérol qui entraînerait secondairement une hyperplasie réactionnelle du tissu réticulo-endothélial.

Cowie et Magee (29), en 1934, à partir d'études chimiques tissulaires, affirment que les tissus atteints par l'affection contiennent un fort pourcentage de lipides, dont 50% de cholestérol.

Smith (129), en 1935, classe la maladie comme une histiocytose lipidique.

En 1938, Thannhauser et Magendantz (134) pensent que la maladie est une xanthomatose primitive de type normocholestérolémique. Ils émettent l'hypothèse suivant laquelle il existerait un trouble héréditaire et familial d'un système enzymatique intracellulaire concernant la formation de cholestérol dans les histiocytes et les cellules réticulaires. Ce trouble prédisposerait à l'accumulation de cholestérol et à la transformation des cellules en cellules xanthomateuses.

Wallgren (145), en 1940, est en désaccord avec la théorie de Rowland; il pense que l'hypercholestérolémie n'est pas le phénomène initial de la maladie de Hand-Schuller-Christian, mais que les dépôts lipidiques sont des phénomènes secondaires.

Le point de départ de la maladie est représenté par la prolifération idiopathique de cellules réticulo-endothéliales qui, secondairement, se chargent de lipides et forment des cellules spumeuses.

Comme preuves, Wallgren avance :

— la coexistence chez un même malade d'organes où existe une prolifération réticulo-endothéliale avec présence de cellules spumeuses et d'organes où la prolifération réticulo-endothéliale ne s'accompagne pas de cellules spumeuses;

— l'absence d'hypercholestérolémie dans certains cas de maladie de Hand-Schuller-Christian. Il existe, par contre, une hypercholestérolémie dans certaines observations de réticulo-endothéliose qui ne présentent aucun dépôt lipidique tissulaire.

Wallgren réfute donc l'hypothèse selon laquelle la maladie de Hand-Schuller-Christian appartient au groupe des Xanthomatoses comprenant la maladie de Gaucher, la maladie de Niemann-Pick. En effet, l'hypercholestérolémie est inconstante dans la maladie de Hand. Par contre, dans les xanthomatoses, on retrouve toujours dans le sang et dans les tissus un taux élevé de lipides; chaque xanthomatose correspondant à l'accumulation d'un type de lipides particuliers.

Ici encore, Wallgren est le premier auteur à soulever le problème des rapports liant la maladie de Hand-Schuller-Christian et celle de Letterer-Siwe. De nombreux travaux récents s'intéressent à la place de cette affection dans le cadre des réticuloses ou histiocytoses.

3° *LE GRANULOME EOSINOPHILE*

La première description de lésions osseuses à éosinophiles remonte à 1929.

Finzi (40) décrit chez un garçon de 15 ans une tumeur frontale sous le titre de « *Myélome du frontal avec prédominance d'éosinophiles* ». Cette tumeur guérit après curetage.

En 1930, Mignon (91) publie l'observation d'un enfant de 12 ans présentant une lésion semblable, qu'il appelle tumeur de granulation du frontal. L'évolution est, ici aussi, favorable.

En 1934, Auspach décrit le cas d'un enfant de 5 ans, qui présente deux lésions osseuses, l'une crânienne, l'autre vertébrale. Toutes deux évoluent vers la guérison.

En 1939, Shairer décrit deux cas d' « ostéomyélite avec réaction éosinophilique ».

En 1941, à partir des cas précédents, Jaffe et Lichtenstein (70) essaient d'individualiser une affection sous le terme de « granulome éosinophile de l'os ». Celle-ci se caractérise par le développement d'une lacune osseuse qui est comblée par un tissu brun jaunâtre dans lequel prédominent les éosinophiles. La maladie évolue chez le sujet jeune et semble de pronostic favorable.

La même année, Otani et Ehrlich (102) publient quatre observations, en rapportent trois autres. Dans chaque cas, il existe une lésion osseuse de pronostic favorable que la thérapeutique soit chirurgicale ou radiothérapique. Otani et Ehrlich en déduisent l'existence d'une entité clinique à laquelle ils donnent le nom de « granulome solitaire des os ».

En effet, l'aspect histologique est celui d'une tumeur de granulation composée essentiellement d'histiocytes et d'éosinophiles. Par ailleurs, la lésion oseuse est toujours unique. Elle évolue chez le jeune enfant. Son étiologie est inconnue, cependant les auteurs se demandent si le traumatisme n'aurait pas un rôle à jouer dans l'apparition de l'affection.

En 1941, Bass (6) analyse deux observations dans lesquelles il existe une lésion osseuse dont les caractères cliniques et radiographiques sont malins, les caractères histologiques et l'évolution bénins. Bass insiste sur cette nouvelle entité qui est une affection bénigne guérissant par simple curetage ou irradiation.

Puis le nombre des observations augmente considérablement. En 1946, Léger compte 73 observations contrôlées.

Rapidement, le « granulome solitaire éosinophile » perd de ses caractéristiques.

Des localisations multiples, simultanées ou successives, sont décrites. La récidive locale peut exister.

Il existe même des localisations viscérales de la maladie (ganglions, peau, poumons, rate et foie).

L'étiologie reste inconnue. Elle n'est pas traumatique.

Mais, en 1942, Green et Farber (58), puis Mallory (86) ont proposé d'inclure le granulome éosinophile dans le cadre des réticulo-endothélioses, puis Lichtenstein dans celui des Histiocytoses X.

II. - Rapprochement de ces différentes affections

Contrairement à l'opinion des premiers auteurs qui avaient fait des trois maladies précédemment décrites, des cadres cliniques et étiologiques différents, de nombreux cliniciens frappés par l'existence de ressemblances symptômatiques, biologiques et histologiques, essayèrent de les réunir dans un même cadre nosologique.

En 1940, Wallgren (145) souligne, le premier, la parenté possible entre la maladie de Letterer-Siwe et la maladie de Hand-Schuller-Christian.

A l'appui de sa théorie, il insiste sur les arguments suivants :

Histologiques : le type de cellules réticulo-endothéliales qui deviennent hyperplasiques est le même dans les deux cas. Les organes où la prolifération réticulo-endothéliale est la plus importante sont les mêmes. Par ailleurs, chez un même sujet, on trouve des organes contenant des cellules spumeuses et d'autres n'en contenant pas.

Enfin, les modifications histologiques varient de façon identique, selon le même schéma, dans les deux affections.

Cliniques : les symptômes résultant des lésions histologiques sont tellement semblables que les deux maladies ne peuvent toujours être distinguées. Ils rendent, alors, le diagnostic bien souvent difficile.

Si l'évolution normale de la maladie de Letterer-Siwe est aiguë, celle de Hand-Schuller-Christian chronique, on retrouve dans les observations publiées tous les cas de transition entre les deux affections.

En 1942, Green et Farber (58) suggèrent l'hypothèse que le granulome éosinophile pourrait ne représenter qu'une variante de la maladie Hand-Schuller-Christian.

Mallory (86) classe le groupe des trois affections : maladie de Letterer-Siwe, maladie de Hand-Schuller-Christian et Granulome Eosinophile suivant l'âge du sujet atteint, la nature et la diffusion des lésions.

La maladie de Letterer-Siwe évolue chez le très jeune enfant et surtout chez le nourrisson. Elle est caractérisée par la diffusion des lésions dans les tissus mous.

La maladie de Hand-Schuller-Christian est une forme chronique de l'affection atteignant les os et les tissus mous. Elle évolue principalement chez l'enfant et le jeune adulte.

Le granulome éosinophile atteint les os et n'entraîne que peu ou pas de lésion des tissus mous. Il évolue chez l'enfant ou le jeune adulte.

Gross et Jacox (60) décrivent les lésions semblables, qu'elles soient anatomiques, histologiques, cliniques ou radiologiques, que réalisent ces trois affections.

Ils en concluent que le granulome éosinophile est, lui aussi, une réticulo-endothéliose où prédomine l'hyperplasie des éléments éosinophiles. Sa traduction habituelle est une lésion osseuse solitaire, bien qu'il existe des lésions des tissus mous qui parfois ne sont pas reconnues.

En 1944, Jaffe et Lichtenstein (70) affirment l'identité des trois maladies et proposent une unification sur des bases histologiques.

Mais la même année, Engelbreth-Holm et leurs collaborateurs (37), admettent une évolution histologique qui est commune aux trois affections :

— phase de prolifération hyperplasique des éléments réticulo-endothéliaux où peut survenir l'infiltration éosinophilique,

— phase de granulomatose,
— phase de xanthomatose où survient le dépôt lipidique,
— phase fibreuse de guérison.

— La première phase pourrait se manifester sous la forme généralisée et bruyante de la maladie de Letterer-Siwe. L'évolution rapidement fatale de celle ci semble ne pas donner aux autres phases le temps d'apparaître.

— La deuxième phase éosinophilique peut se présenter comme une entité nosologique distincte. En général unique, rarement à localisation multiple, elle évolue favorablement vers la guérison.

Au cours de la maladie de Hand-Schuller-Christian, les différents stades évolutifs se dérouleraient jusqu'à la guérison du sujet ou à la mort, en fonction de l'importance de l'atteinte viscérale et osseuse.

Wallace (144), en 1949, pense que ce dépôt de lipides au niveau des cellules réticulo-endothéliales est une réaction de l'organisme contre l'hyperplasie. Ce type de réaction ferait défaut chez le nourrisson, entraînant ainsi un pronostic fatal. Une fois le processus hyperplasique stoppé, les dépôts lipido-cholestéroliques se résorbent, et la fibrose s'installe.

Toujours en 1949, Pinkus (104) propose le terme général de Réticulo-Granulomatose pour grouper ces affections. Il distingue différentes formes :

— 1° la maladie de Abt-Letterer-Siwe aiguë, fatale;
— 2° la maladie de Hand-Schuller-Christian, lipidique, chronique;
— 3° le granulome éosinophile souvent localisé à un os, parfois généralisé. Il est caractérisé par la présence d'éosinophiles et par son pronostic favorable;

— 4° les formes de transition qui sont multiples.

Mais tous les auteurs n'admettent pas l'unité de ces trois affections ; Siwe (128), en 1949, et Salazar de Souza (115), en 1951, au contraire, en soutiennent la diversité.

Pour ces auteurs, les ressemblances histologiques ne sont dues qu'au mode de réaction univoque du système réticulo-endothélial.

Ils discutent ces formes de transition qui, pour eux, ne sont pas convaincantes.

Ils pensent, en outre, que l'âge du sujet atteint n'influe pas sur le pronostic; ils citent ainsi des observations de nourrissons présentant un granulome éosinophilique d'excellent pronostic.

En 1952, Calhala et Auzepy (18), après avoir indiqué les raisons de rapprocher ces affections :

— critères cliniques (ressemblance des lésions osseuses,
- critères histologiques,

discutent la parenté des trois affections. Ils hésitent à rapprocher granulome éosinophile et maladie de Letterer-Siwe, se demandant s'il n'y a pas identité de réaction du système réticulo-endothélial à des affections d'étiologies diverses. Ils ne peuvent alors conclure à une identité nosologique.

C'est en 1953 que Lichtenstein (82) propose le terme d' « *Histiocytose X* » pour grouper ces affections, en attendant la découverte d'une étiologie.

Cet auteur rejette successivement différents termes proposés antérieurement par certains auteurs pour baptiser cete affection :

- hyperplasie réticulo-endothéliale, ou réticulo-endothéliose,

— réticulo-granulome et granulome réticulo-endothélial,
— granulomatose histiocytique,
— granulome xanthomateux éosinophilique (Thannhauser),
— histiocytose inflammatoire particulière (Lichtenstein lui-même en 1944).

« *Histiocytose X* » semble à l'auteur le meilleur titre possible pour englober ces affections. Il est bref. Il traduit bien la prolifération histiocytaire. Il met en relief l'importance de l'inconnue étiologique. C'est un terme suffisamment général pour englober toutes les formes cliniques et histologiques de ces affections.

Lichtenstein fait, ensuite, une analyse générale des Histiocytes X et en tire une série de conclusions.

— Pour lui, la lésion de base est représentée par l'atteinte osseuse, mais celle-ci n'est pas indispensable au diagnostic.

— Le granulome éosinophile simple peut devenir multiple et s'accompagner de lésions viscérales.

— La triade (diabète insipide — exophtalmie — lacune osseuse crânienne) n'est pas nécessaire pour affirmer un diagnostic de maladie de Hand-Schuller-Christian.

— L'évolution de cette affection est extrêmement variable, imprévisible. On observe des formes de passage entre les trois groupes de maladies.

— Il semble à l'auteur que l'on puisse différencier les affections comprises dans le cadre des Histiocytoses X quant à la clinique et au pronost ic, sur certains facteurs, tels que l'âge, l'évolutivité de l'affection, la diffusion des lésions et l'atteinte de certaine organes vitaux.

— Mais, devant la multiplicité ds formes cliniques, des formes de transition, Lichtenstein propose une classification en fonction, justement, de l'évolutivité et de la diffusion des lésions.

Cette classification permet de ranger toutes les observations dans différents cadres.

HISTIOCYTOSES X localisées aux os (Granulome éosinophile solitaire ou multiple).

HISTIOCYTOSES X disséminées, aiguës ou subaiguës (Syndrome de Letterer-Siwe) :

— avec lésions destructrices du squelette (granulome éosinophile) ;

— avec évolution vers la chronicité (Schuller-Christian).

HISTIOCYTOSES X disséminées chroniques (Syndrome de Schuller-Christian) :

— avec lésions destructrices du squelette (granulome éosinophile) ;

— avec des lésions précoces extra-squelettiques ressemblant histologiquement au granulome éosinophile ;

— avec évolution aiguë ou subaiguë (Letterer-Siwe) ;

— avec des lésions prédominant au niveau des os, des poumons, de l'hypophyse, du système nerveux, de la peau, des muqueuses, du foie ou des ganglions, réalisant alors de multiples combinaisons et autant de formes cliniques particulières.

Ainsi, nous avons étudié les principaux stades de l'historique des Histiocytoses X jusqu'à la publication en 1953 de l'article de Lichtenstein.

Nous avons envisagé comment de nombreux auteurs ont été amenés à rapprocher trois affections apparemment distinctes et à les regrouper dans un cadre nosologique et sous un même titre : *HISTIOCYTOSES X.*

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

Nous présentons quatre observations personnelles d'HISTIOCYTOSE X.

— Deux d'entre elles s'intègrent dans le cadre de la maladie de LETTERER-SIWE, les deux autres se rapprochent de la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN.

— Deux ont été suivies dans le service de clinique médicale infantile du Professeur R. SOREL ; les deux autres dans le service des maladies de la première enfance du Professeur A. BARDIER.

OBSERVATION N° 1.

Norbert R..., âgé de 12 mois, est admis le 15 Octobre 1962 dans le service des maladies de la première enfance (Professeur A. BARDIER), à l'Hôpital de Purpan.

Cet enfant est hospitalisé pour l'apparition

— d'une tuméfaction fronto-orbitaire entraînant une dissymétrie cranienne.

— d'une exophtalmie.

Antécédents :

Héréditaires :

Père : 33 ans; pas d'antécédents notables.
Mère : 22 ans; pas d'antécédents notables.
2e grossesse en cours.

Personnels :

Naissance normale à terme.
Alimentation au sein jusqu'à l'âge de 9 mois.
L'enfant a été vacciné contre la variole.

Maladie actuelle.

En Mai 1962, apparaît chez cet enfant un syndrôme infectieux aigü avec otite droite. Pendant plusieurs semaines se produit une otorrhée purulente qui nécessite une antrotomie (le protocole opératoire n'en est pas connu).

A la suite de cette intervention, l'état général de l'enfant s'améliore, mais transitoirement.

En effet, un syndrôme infectieux survient, associé à

— une exophtalmie,

— une dissymétrie cranienne. Celle-ci est rapportée par la famille à un traumatisme antérieur.

L'enfant est hospitalisé le 15 Octobre 1962.

Examen clinique.

La morphologie de l'enfant est apparemment normale; poids : 8.450 gr. — Mais on note d'emblée :

— Un état général médiocre :

pâleur importante,
anorexie quasi totale,
poussées fébriles à 40°.

— Une exophtalmie :

très nette, unilatérale, siégeant à droite.

— Une dissymétrie cranienne dûe à une tuméfaction frontale droite de 4 cm. de diamètre environ. Cette tuméfaction est molle, fluctuante, indolore, n'a aucun caractère inflammatoire.

L'examen plus approfondi va révéler :

— Un foie normal.
— Une rate légèrement percutable.
— Des adénopathies essentiellement cervicales, de petite taille, sans périadénite.
— Un bilan neurologique normal.
Réflexes ostéo-tendineux normaux.
Pas de nystagmus.
— Fond d'œil :
droit : flou papillaire.
gauche : rien à signaler.
— L'examen pulmonaire est normal.
— Il n'existe pas de lésions cutanées.
— Il n'y a pas de polyurie.

Le reste de l'examen clinique s'avère strictement normal.

BILAN RADIOGRAPHIQUE.

1° Radiographie du crâne :

Sur la radiographie de profil, il existe, dans la région frontale, une saillie des parties molles qui est située en avant d'une lacune frontale droite. Cette lacune est bordée par un petit liséré de condensation assez régulier vers la partie moyenne et un peu déchiqueté dans sa partie inféricure et supérieure. La lacune est située à un cm. au-dessus du rebord orbitaire. Son diamètre est de 3 cm. environ.

Sur la radiographie de face, la lacune se signale par une zone transparente, arrondie, frontale droite, qui est cernée par une zone condensée, large de 3 mm. environ. Dans la région frontale gauche, il existe une petite image claire qui peut évoquer la présence d'une deuxième lacune.

2° Radiographie du thorax :

1) Il existe de petites images micronodulaires diffuses dans les deux champs pulmonaires et réunies par un fin réticulum.

2) On remarque deux fractures de côtes. Il s'agit de fractures siégeant au niveau de la ligne axillaire sur les 6e et 7e côtes gauches.

3) On découvre, à l'occasion de cette radiographie et des radiographies systématiques du squelette, une lacune osseuse au niveau de la tête humérale gauche, encochant le bord inférieur de la tête.

BILAN BIOLOGIQUE.

Timbre tuberculinique fort : négatif.

Vitesse de sédimentation globulaire (21 Octobre) :

1re heure : 48 mm.
2e heure : 94 mm.

Hémogramme (16 Octobre) :

Hématies : 4.225.000.
Leucocytes : 16.900.
Hémoglobine : 56%.
Valeur globulaire : 0,70.

Polynucléaires neutrophiles :	33.
Polynucléaires éosinophiles :	1.
Lymphocytes :	66.

Myélogramme (19 Octobre) :

Myéloblastes	3,6	Lymphocytes	10,4
Promyélocytes	4,2	Monocytes	2,6
Myélocytes neutrophiles ..	15,2	Plasmocytes	0,2
Métamyélocytes neutrophil.	12,8		13,2
Polynucléaires neutrophiles.	23,2		
Myélocytes éosinophiles ..	1,2	Proerythroblastes	0,8
Métamyélocytes éosinophil.	2,4	Erythroblastes basophiles.	5,2
Polynucléaires éosinophiles.	2,4	Autres erythroblastes	15,4
Polynucléaires basophiles.	0,4		21,4
	65,4		

Moëlle très riche. Megacaryocytes nombreux et polymorphes.

Conclusion. — Myélogramme normal, avec une discrète éosinophilie. Pas de cellules xanthomateuses.

— Protidémie (23 Octobre) : 67 g/1.
— Electrophorèse (21 Octobre). Augmentation des alpha : 2 globulines.
— Lipides totaux : 9,20 g/1.
— Cholestérol : 2,70 g/1.
— Bilan électrolytique (23 Octobre) :

Sang.

— Na	138 mEq/1.
— K	5,1 mEq/1.
— Cl	108 mEq/1.
— Réserve alcaline	49 Volumes.
— RESISTIVITE	72 Ohms.
— Electrolytes totaux	300 mEq/1.

Urines.

— Na	97 mEq/1 : 39 mg/24 h.
— K	49 mEq/1 : 39 mg/24 h.

— Le bilan urinaire est normal.
diurèse normale,
densimétrie fractionnée normale.
Il n'y a pas de diabète insipide.

— L'électro-encéphalogramme est normal.

— Enfin, une biopsie de la tumeur frontale est pratiquée le 22 Octobre.

Il s'agit d'une HISTIOCYTOSE X : prolifération de cellules réticulaires évoluant vers le type hystiocytaire. Par place, les cellules se surchargent de lipides réalisant des cellules spumeuses de la maladie de Hand-Schüller-Christian. — Très nombreux foyers de nécrose hémorragique. — Pas d'infiltration éosinophilique.

Au terme des examens cliniques, radiologiques, biologiques et histologiques, le diagnostic d'HISTIOCYTOSE X est porté. — Le traitement suivant est établi :

— Pénicilline V acide : 2 millions d'Unités par jour.
— Chlorampénicol : 75 cg/j.
— Delta-Cortisone : 100 mg/j.

— En quelques jours, l'état général s'améliore, les poussées fébriles disparaissent. L'exophtalmie, la dissymétrie cranienne régressent pour disparaître progressivement.

— Sur le plan biologique, un nouvel hémogramme est pratiqué le 22 Octobre.

Hématies	3.950.000	Polynucléaires neutrophiles.	49
Leucocytes	15.000	Polynucléaires éosinophiles.	1
Hémoglobine	54%	Lymphocytes	50
Valeur globulaire	0,66		

— L'enfant quitte le Service le 25 Octobre 1962 en bon état général.

— Un traitement d'entretien est prescrit :

— Pénécilline V acide par voie buccale.
— Delta-Cortisone : 30 mg. par jour.

*
* *

2° **Hospitalisation,** le 14 Novembre 1962.

— Pour une stomatite aiguë et une atteinte importante de l'état général.

Examen clinique. — Il révèle :

— Un aspect morpholgique normal de l'enfant (poids: 8.960 gr.).
— Une atteinte de l'état général sévère,
— pâleur importante,
— température : 38° 4.
— Une stomatite ulcéreuse intense non hémorragique.
— L'exophtalmie, la dissymétrie cranienne n'ont pas réapparu.
— Le foie, la rate ont un volume normal.
— les adénopathies ont disparu.
— Le bilan ordinaire et la diurèse sont normaux.
— On ne constate aucune autre atteinte viscérale.

Examen radiologique.

— L'image lacunaire est restée identique, mais les bords, quoique toujours irréguliers, ont pris un aspect condensé. La saillie des parties molles visible un mois auparavant a disparu.

— L'image lacunaire de la tête humérale n'est pas modifiée.

Bilan biologique.

— Hémogramme (15 Novembre).

Hématies	4.920.000	Polynucléaires neutrophiles.	63
Leucocytes	14.000	Lymphocytes	37
Hémoglobine	60%		
Valeur globulaire	0,70	Plaquettes	284.000

— Myélogramme (15 Novembre).

Myéloblastes	1,2	Lymphocytes	15,6
Promyélocytes	0,4	Monocytes	1,8
Myélocytes neutrophiles	17,2	Plasmocytes	0,2
Métamyélocytes neutrophil.	11,4		17,6
Polynucléaires neutrophiles.	22,4		
Myélocytes éosinophiles	0,8		
Métamyélocytes éosinophil.	0,8	Proérythroblastes	0,4
Polynucléaires éosinophiles.	5,8	Erythroblastes basophiles.	3,2
Polynucléaires basophiles	0,6	Autres érythroblastes	18,2
	60,6		21,8

Mégacaryocytes nombreux, moëlle riche.

Conclusion : Hyperplasie médullaire globale.

Evolution.

— En quelques jours, sous l'influence d'un traitement général : Perfusions intra-veineuses.
Antibiotiques I. V.
Terramycine.
Pénicilline.
Delta-Cortisone : 100 mg/j.
Traitement local : Désinfection bucco-pharyngée.

— La stomatite disparaît, l'état général s'améliore, la température se normalise.

— L'enfant quitte le Service des maladies de la première enfance le 20 Novembre. — Un traitement d'entretien est conseillé pour une longue durée :
— Delta-Cortisone : 35 mg/jour.
— Pénicilline V acide.

L'enfant est revu en Février 1963.

— L'état général est bon.
— L'examen clinique est normal.
— Le traitement poursuivi parfaitement toléré.

3° **Hospitalisation** dans le Service des maladies de la première enfance à l'Hôpital de Purpan, du 26 Février au 30 Mars 1962.

— Depuis la précédente hospitalisation, l'enfant se porte bien. Une fois cependant, s'est produit un épisode de dyspnée aigu qui a régressé sous l'influence d'un traitement symptomatique.

Examen clinique.

— L'état général est floride, l'enfant est gros, obèse (poids : 12 kg. 300).

— Il n'y a ni asthénie ni anorexie.

— Température : 38°.

— L'exophtalmie et la dissymétrie cranienne n'ont pas réapparu.

— Le foie et la rate sont de volume normal.

— On ne constate ni adénopathie, ni lésions cutanées, ni diabète insipide.

— Les examens pulmonaires, cardio-vasculaires et neurologiques sont normaux. Pas de lésion au fond de l'œil.

— Cependant, l'examen de l'enfant montre l'importance des effets du traitement par les corticoïdes.

— Le visage de l'enfant est bouffi, érythrosique, cushingoïde.

— Les membres sont gros et boudinés; le pannicule abdominal est important.

— Une hyperpilosité est apparue (front, dos; moustache et chevelure sont abondantes).

— Les testicules sont gros, la verge anormalement développée. La pilosité pubienne n'est pas apparue.

— On ne retrouve pas d'autres signes d'intolérance thérapeutique. — T. A. : 10,5 — 5.

Bilan radiologique.

1) Crâne : l'image lacunaire a considérablement diminué de volume. Ses bords sont devenus plus réguliers et ne sont plus visibles que sur les clichés de profil.

2) Thorax : Il existe une aggravation très nette des signes pulmonaires. Les images micro-nodulaires se sont multipliées, ont augmenté de volume et apparaissent dessinées sur le fond d'un très important réticulum pulmonaire.

Un cas osseux s'est formé au niveau de l'ancienne fracture des 6e et 7e côtes gauches.

Au niveau de la jonction chondro-sternale de la 2e côte gauche, on constate la présence de petites images claires entourées d'une zone opaque de condensation osseuse.

3) L'image de la tête humérale gauche ne s'est pas modifiée. Elle est toujours cliniquement silencieuse.

Bilan biologique.

— Vitesse de sédimentation globulaire (27 Mars) :

1° H : 24 mm.
2° H : 52 mm.

— Hémogramme :

Hématies	4.350.000	Polynucléaires neutrophiles.	44
Leucocytes	27.000	Lymphocytes	50
Hémoglobine	58%	Monocytes	6
Valeur globulaire	0,70	Plaquettes	400.000

Anisocytose — Microcytose — Hypochromie.

— Myélogramme.

Myeloblastes	1,4	Lymphocytes	19
Promyelocytes	1,2	Monocytes	3,2
Myelocytes neutrophiles	13,2	Plasmocytes	1
Metamyelocytes neutrophil.	8,6		23,2
Polynucléaires neutrophiles.	36,4		
Métamyelocytes éosinophil.	0,6	Proerythroblastes	0,2
Polynucléaires éosinophiles.	0,4	Eréthroblastes basophiles	0,4
Polynucléaires basophiles	0,2	Autres érythroblastes	14,2
	62		14,8

Moëlle riche, mégacaryocytes normaux.

Conclusion : Myélogramme normal.

— Protidémie (27 Mars) : 69 g/l.
— Lipides totaux » 4,20 g/l.
— Cholestérol » 1,55 g/l.

CONCLUSION :

Il s'agit d'un enfant de 12 mois, du sexe masculin, qui est atteint d'une HISTIOCYTE X s'apparentant à la forme décrite par Hand-Schüller-Christian.

Cet enfant présente, en effet, une exolphtalmie, différentes lacunes osseuses. Il n'existe pas d'atteinte hypophysaire en particulier, pas de diabète insipide.

Le bilan biologique est, lui aussi, en faveur d'une maladie de Hand-Schüller-Christian (Vitesse de sédimentation globulaire accélérée — Hyperlipémie — Hypercholestérolémie).

L'histologie, enfin, montrant des cellules réticulo-histiocytaires spumeuses, permet de confirmer le diagnostic.

Cette affection semble débuter cliniquement en Mai 1962. En effet, il paraît logique de rattacher les manifestations otitiques du début à l'affection. Certains auteurs, dont Paquelin, ont déà insisté sur cette localisation particulière.

Lors de la 3e hospitalisation, l'affection semble être en période de rémission sous traitement cortisonique et antibiothérapique.

— L'état général est bon.
— La plupart des signes cliniques ont disparu.
— Le taux du cholestérol et des lipides totaux a repris une valeur normale.
— Le myélogramme est normal.

— Les lacunes craniennes ont diminué de volume.

Cependant :

— La vitesse de sédimentation globulaire reste accélérée.

— L'hémogramme montre une leucocytose importante avec une lymphocytose marquée.

— Les lésions pulmonaires se sont aggravées sans retentir sur l'état de l'enfant. Celui-ci a toutefois présenté deux accès de dyspnée aiguë qui ont été vite régressifs.

— La lacune humérale reste inchangée, de nouvelles lésions costales ont apparu.

L'existence d'un hypercorticisme thérapeutique oblige à diminuer les doses du traitement par la delta-cortisone, au risque d'une efficacité moins grande.

Malgré l'apparente stabilisation de la maladie, le pronostic doit demeurer entièrement réservé.

OBSERVATION N° 2.

B... Didier, né le 8 août 1961, est admis le 4 Juillet 1962 dans le Service des maladies de la première enfance (Professeur A. BARDIER, à l'Hôpital de Purpan de Toulouse.

Cet enfant est hospitalisé pour :

— une hypotrophie sévère, un état infectieux grave installés progressivement depuis plusieurs mois;
— et un épisode de gastro-entérite.

Antécédents.

Il n'a malheureusement pas été possible d'obtenir le moindre renseignement sur les antécédents de cet enfant.

Maladie actuelle.

Didier est admis le 15 Décembre 1961, à l'Hôpital de Périgueux, pour :

— un état toxique avec diarrhée importante;
— une rhino-pharyngite avec otite.

On notait alors une hypertrophie très marquée et une hyperleucocytose sur l'hémogramme. Cette dernière persistait malgré la disparition des signes infectieux initiaux.

Le 7 Mai 1962, l'enfant est placé à Toulouse à la pouponnière du Berceau. On constate alors :

— une hypotrophie pondero-staturale (courbe pondérale en en plateau aux environs de 6 kgs);

— une anorexie rebelle;
— des poussées fébriles.

Un mois et demi plus tard, survient un épisode de gastro-entérite fébrile résistant au régime et à l'association Sulfaguanidine/Colimycine.

HOSPITALISATION.

Examen clinique.

L'état général de l'enfant est très atteint :

— pâleur intense,
— poids : 5 kg. 7.
— température : 39°3,
— respiration rapide superficielle,
— état de déshydratation très sévère.

L'examen met en évidence :

1) L'existence de signes cutanés : sur la partie antérieure du torax et sur la face, un grand nombre de papules attirent l'attention. Elles sont jaunâtres, mal limitées, de dimensions variables (de celle d'une tête d'épingle à celle d'un grain de riz). Elles ne sont pas hémorragiques, elles ne disparaissent pas à la pression.

2) Des adénopathies carotidiennes, axillaires, inguinales, qui sont de petite taille, indolores, mobiles, sans péri-adénite.

3) Un foie sensiblement normal.

4) Une rate augmentée de volume, très nettement palpable, dépassant de deux travers de doigt le rebord costal. Elle est de consistance normale, non douloureuse.

5) Il n'existe pas de signes hémorragiques, pas de purpura.

6) Il n'y a pas d'atteinte des muqueuses; cependant, on retrouve au niveau de l'angle externe des deux yeux une coloration jaunâtre de la conjonctive.

7) L'examen neurologique montre un développement psychomoteur très retardé (à 11 mois, l'enfant ne se tient pas assis. Il ne tient pas sa tête). — Par ailleurs, l'examen neurologique et le fond d'œil sont normaux.

8) L'examen pulmonaire et cardio-vasculaire ne montrent aucun signe pathologique.

9) Enfin, on relève un syndrôme diarréhique important. Les selles sont très liquides et abondantes.

10) Il n'existe aucun signe urinaire pathologique.

Bilan radiographique.

— Les radiographies osseuses du crâne, du bassin, du thorax, ne montrent pas d'anomalie radiologique.
— Les radiographies du poignet ne montrent pas de retard de croissance.

Bilan biologique.

— Timbre tuberculinique fort : négatif.
— Vitesse de sédimentation globulaire (23 Juillet) :

— 2e heure ..... 30 mm.
— 1re heure ..... 11 mm.

— Hémogramme (5 Juillet) :

Hématies	4.050.000	Polynucléaires neutrophiles.	51
Leucocytes	65.000	Polynucléaires éosinophiles.	1
Hémoglobine	74%	Lymphocytes	15
Valeur globulaire	0,92	Polynucléaires jeunes	33

— Myélogramme (7 Juillet) :

Myéloblastes	9	Lymphocytes	26,4
Promyélocytes	4,5	Monocytes	1,6
Myélocytes neutrophiles	13,8		28
Métamyélocytes neutrophil.	15		
Polynucléaires neutrophiles.	13,4		
Métamyélocytes éosinophil.	1,8	Proérythroblastes	1,4
Polynucléaires éosinophiles.	1	Erythroblastes basophiles	1,8
Polynucléaires basophiles	0,4	Autres érythroblastes	9,8
	59		13

Moëlle riche. Mégacaryocytes normaux.

Conclusion : Déviation de la série granulocytaire vers les formes jeunes.

— Bilan d'hémostase (18 Juillet) : Normal.
— Electrophorèse : Albumines 51,4
Globulines alpha 1 1,6
» alpha 2 15
» béta 9,7
» Gamma 22,3
Augmentation des alpha : 2 globulines.

— Lipides totaux : 4,40 g/l.
— Cholestérol : 1,50 g/l.
— Glycémie : 1,30 g/l. — Bénédict bleu.
— Réaction de Bordet-Wasserman : Négative.
— Groupage : (A) +.

Au terme de ce bilan, le diagnostic d'HISTIOCYTOSE X est évoqué dans sa forme de Maladie de Letterer-Siwe. Le traitement suivant est prescrit : Perfusions intraveineuses — Antibiotiques (Tetracycline, puis Pénicilline) — Corticoïdes.

Dans le but de préciser le diagnostic, différents examens sont pratiqués :

— **Une biopsie cutanée** (16 Juillet). — L'épiderme est aminci, orthokératosique avec squames abondants contenant quelques cellules monocytaires et quelques polynucléaires. La structure conjonctive du derme est profondément modifiée ; dans la partie superficielle, gros œdème entre les fibres de collagène; dans la partie moyenne, on aperçoit de nombreuses plages où le collagène est homogénéisé, très acidophile témoin d'une dégénérescence fibrinoïde. Outre les fibres normales et au niveau des plages fibrinoïdes, on aperçoit de nombreuses cellules histiocytaires, non groupées, dispersées sans ordre. Ces cellules sont normales, tantôt volumineuses, tantôt très fortement encochées. Certains capillaires présentent une hyperplasie du périthélium. Certains lobules adipeux pénètrent à l'intérieur du derme.

Dans l'hypoderme, en superficie, les lobules adipeux présentent une dégénérescence lipophagique Il n'existe que d'exceptionnelles cellules xanthomateuses dans le derme. Le fait le plus frappant est la dégénérescence fibrinoïde par plages du tissu conjonctif du derme.

En outre : présence de graisses extra-cellulaires au Soudan III.

— **Ponction-biopsie du foie** (31 Juillet). — Volumineuses cellules hépatiques à contenu granuleux. Infiltrats de cellules lympho-réticulaires au niveau des espaces portes. Ces infiltrats sont denses. Il y a peu de fibrose.

Ces examens histologiques confirment donc le diagnostic de HISTIOCYTOSE X.

Evolution.

L'enfant a été suivi pendant trois mois dans le Service des Maladies de la première enfance. Au cours de ce laps de temps, son état général ne s'est amélioré que transitoirement, et l'évolution est émaillée de rechutes de gastro-entérite coïncidant avec des poussées fébriles et aggravant progressivement le tableau clinique.

Nous avons choisi d'envisager l'évolution de façon analytique en étudiant en trois périodes le triple aspect clinique, biologique et thérapeutique. Cette classification est arbitraire mais répond à un souci de clarté.

Première période (durée : 3 semaines environ).

* — l'état général est médiocre;
— le tableau clinique est celui que nous avons décrit;
— c'est la phase des investigations diagnostiques.

* De nouveaux examens biologiques ont été faits pendant cette période.

— Hémogramme (10 Juillet) :

Hématies	3.990.000	Cellules nucléolées	1
Leucocytes	52.000	Myélocytes neutrophiles	10
Hémoglobine	76%	Métamyélocytes neutrophil.	11
Valeur globulaire	0,97	Polynucléaires neutrophiles.	43

		Polynucléaires éosinophiles.	1
		Polynucléaires basophiles ..	3
Plaquettes	240.000	Lymphocytes	6
		Moyens mononucléaires	4
		Monocytes et cellules monocytoïdes non nucléolées ..	21

— Hémogramme (13 Juillet) :

Hématies	3.410.000	Myéloblastes	2
Leucocytes	57.600	Myélocytes neutrophiles	3
Hémoglobine	72%	Métamyélocytes neutrophiles.	6
Valeur globulaire	1,06	Polynucléaires neutrophiles.	62
		Lymphocytes	7
		Monocytes et cellules monocytoïdes non nucléolées ..	20

— Myélogramme (20 Juillet) :

Myéloblastes	5,8	Lymphocytes	37,2
Promyélocytes	2,8	Monocytes	4,9
Myélocytes neutrophiles ..	11,9	Plasmocytes	1,5
Métamyélocytes neutrophil.	4,2		
Polynucléaires neutrophiles.	24,3		43,6
Polynucléaires éosinophiles.	2,1		
	51,1	Proérythroblastes	0,7
		Erythroblastes	4,6
			5,3

Mégacariocytes présents. Moëlle légèrement diluée.

Conclusion :

Déviation de la série granulocytaire vers les formes jeunes, avec hypoplasie de la lignée érythroblastique.

Pendant cette période de trois semaines, l'enfant a reçu chaque jour :

— un traitement général : perfusions intraveineuses épicraniennes de Sérum (mélange glucosé chloruré dans les proportions 80/20) et de plasma (60 à 120 cc.) assurant l'équilibre hydrique de l'enfant qui s'alimente de façon extrêmement capricieuse;

— un traitement antibiotique :

— à visée générale : Tétracycline intraveineuse;
— à visée digestive : Colistine Sulfaguanidine.

Donc, cette première phase d'évolution a vu se produire un fléchissement de l'état général et des modifications biologiques.

— Le taux des hématies a baissé de 600.000 X par mm3.

— Le taux des leucocytes est passé de 65.000 à 25.000. et ceci aux dépens des polynucléaires, ce qui prouve la part de l'infection dans cette leucocytose.

— Le myélogramme montre toujours l'importante proportion des formes jeunes et l'hyperplasie de la lignée érythroblastique.

La deuxième période s'étend sur deux mois environ (20 Juillet au 24 Septembre).

C'est la phase d'action du traitement cortisonique.

— Tout d'abord, l'état général s'aggrave : l'enfant est extrêmement pâle. — Son poids reste stationnaire; il existe des clochers fébriles à 38° et 39°.

— Au début du mois d'Août, on constate une polyurie importante (diurèse de 1.100 et même de 1.200 cc.). Il est difficile de faire la part, dans cette polyurie, de ce qui revient aux perfusions intraveineuses et de ce qui pourrait relever d'un diabète insipide éventuel.

L'épreuve de densimétrie fractionnée montre une bonne souplesse rénale. L'épreuve à l'extrait hypophysaire est normale. Au total, il ne semble pas exister de diabète insipide chez cet enfant; tout au plus, il serait mineur.

— Après trois semaines de traitement cortisonique, on va constater une amélioration progressive de l'état clinique :

— L'état général se restaure.
— La courbe pondérale devient légèrement ascendante.
— L'anorexie régresse.
— Les épisodes diarrhéiques disparaissent.

L'examen montre :

— Une diminution de volume de la rate.
— Un foie normal.
— L'apparition d'adénopathies douloureuses dans la région cervicale.

— La production d'éléments cutanés idendiques aux précédents (particulièrement au niveau du nez et du cuir chevelu).

— Bilan biologique pendant cette 2e période de l'évolution.

Hémogramme (30 Juillet) :

Hématies	3.450.000	Polynucléaires neutrophiles.	67
Leucocytes	43.300	Polynucléaires éosinophiles.	2
Hémoglobine	68%	Lymphocytes	21
Valeur globulaire	1		

Hémogramme 9 Août).

Hématies	4.110.000	Myélocytes neutrophiles	1
Leucocytes	71.000	Métamyélocytes neutrophiles.	2
Hémoglobine	72%	Polynucléaires neutrophiles.	54
Valeur globulaire	0,87	Polynucléaires éosinophiles.	1

Plaquettes	94.400	Lymphocytes	23
		Moyens mononucléaires	1
		Monocytes	18

— Myélogramme (10 Août) :

Myéloblastes	11,4	Lymphocytes	8,2
Promyélocytes	12	Monocytes	1,8
Myélocytes neutrophiles	14,6	Plasmocytes	0,2
Métamyélocytes neutrophil.	10		10,2
Polynucléaires neutrophiles.	34,4		
Métamyélocytes éosinophil.	0,8		
Polynucléaires éosinophiles.	1,2		
Polynucléaires basophiles	0,2	Erythroblastes	5,2
	84,6		

Moëlle riche. — Mégacariocytes rares.

Conclusion. — Moëlle en réaction granulocytaire très nette, avec déviation vers les formes jeunes.

Hémogramme (14 Août) :

Hématies	2.930.000	Polynucléaires neutrophiles.	63
Leucocytes	36.600	Lymphocytes	32
Hémoglobine	58%		
Valeur globulaire	1		

Hémogramme (18 Août) :

Hématies	4.140.000	Polynucléaires neutrophiles.	76
Leucocytes	37.500	Lymphocytes	24
Hémoglobine	82%		
Valeur globulaire	1		

— Hémogramme (23 Août) : Identique au précédent.
— Hémogramme (30 Août) :

Hématies	4.290.000	Polynucléaires neutrophiles.	76
Leucocytes	30.800	Lymphocytes	23
Valeur globulaire	0,95	Monocytes	1
Hémoglobine	80%		

— Hémogramme (7 Septembre) :

Hématies	4.170.000	Polynucléaires neutrophiles.	70
Leucocytes	29.300	Lymphocytes	30
Hémoglobine	76%		
Valeur globulaire	0,92		

— Hémogramme (13 Septembre) :

Hématies	4.230.000	Polynucléaires neutrophiles.	86
Leucocytes	100.000	Lymphocytes	14
Hémoglobine	82%		
Valeur globulaire	0,97		

— Hémogramme (24 Septembre) :

Hématies	4.830.000	Polynucléaires neutrophiles.	53
Leucocytes	67.000	Lymphocytes	47
Hémoglobine	90%		
Valeur globulaire	0,93		

Pendant cette deuxième période, l'enfant a reçu :

— Un traitement par les corticoïdes sous forme de Delta-cortisone aux doses de : 75 mg/j. pendant 12 jours,
100 mg/j. pendant 49 jours, soit un total de 5,8 g.

— Un traitement général
de réhydratation : perfusions intraveineuses de 1.500 cc. de liquide par jour (plasma - Sérum glucosé, chloruré);
anti-infectieux : Pénicilline : 1 million d'Unités/j.
Propionyl-érythromycine.

Ainsi, durant ces deux mois, après un fléchissement de l'état général, on constatait ensuite une très nette amélioration. Les signes cliniques régressaient vraisemblablement sous l'influence du traitement cortisonique.

— Le taux des hématies s'élevait progressivement jusqu'à 4.800.000.

— Cependant, le taux des leucocytes restait élevé; au mieux de l'état général, il était à 30.000. Il s'élevait à nouveau jusqu'à 100.000 le 13 Septembre aux approches de la phase terminale.

— Le myélogramme du 10 Août montre l'évolution continue de la réaction granulocytaire sans aucune trace d'amélioration.

Un placement en pouponnière était envisagé.

Mais survint la troisième période de l'évolution, ou période terminale (durée : un mois environ).

— Une fièvre irrégulière réapparaît avec chute de la courbe pondérale.

— Une athrepsie intense s'installe progressivement aggravée par une diarrhée incoercible, rebelle à toute thérapeutique et provoquant des perturbations hydro-électrolytiques.

— La splénomégalie réapparaît.

— Les troubles cutanés sont toujours aussi importants.

L'enfant meurt le 21 Octobre, dans un tableau de cachexie extrême.

Evolution biologique.

— Hémogramme (2 Octobre) :

Hématies	4.320.000	Polynucléaires neutrophiles.	86
Leucocytes	63.000	Lymphocytes	14
Hémoglobine	92%		
Valeur globulaire	1,07		

— Hémogramme (11 Octobre) :

Hématies	4.080.000	Polynucléaires neutrophiles.	59
Leucocytes	14.500	Polynucléaires éosinophiles.	1
Hémoglobine	90%	Lymphocytes	40
Valeur globulaire	1,1		

— Bilan électrolytique sanguin :

Protides :	54 g/1.
Na :	138 mEq/1.
K :	5 mEq/1.
Cl :	98 mEq/1.
Réserve alcaline	42 Volumes.
Résistivité	70 Ohms.
Electrolytes totaux	295 mEq/1.

— Hémogramme (16 Octobre) :

Hématies	4.050.000	Polynucléaires neutrophiles.	88
Leucocytes	20.500	Lymphocytes	12
Hémoglobine	90%		
Valeur globulaire	1,12		

A plusieurs reprises, les coprocultures révèlent différents germes, dont les principaux sont : Proteus Vulgaris — Proteus Rettgeri — Eischerichia Coli — Entérocoques — Bacille pyocyanique.

Pendant cette phase terminale de l'affection, l'enfant a reçu le traitement suivant :

1) 100 mg. de Delta-cortisone pendant 20 jours, soit pendant la durée de l'hospitalisation : 7,8 g. de Delta-Cortisone. - A partir du 15 Octobre, la Delta-cortisone est remplacée par 200 mg. d'hydro-cortisone intraveineuse par jour.
2) Réhydratation : 700 cc. à 2 litres par jour (Sérum glucosé, chloruré, plasma, globules déplasmatisés : 50 cc. par jour).
3) Antibiotiques : Penicilline — Colistine — Sulfaguanidine — Nystatine : 1.500.000 Unités/j.

4) Un traitement au Phosphore radioactif ou aux antimitotiques a été envisagé; cependant, le mauvais état de l'enfant n'a pas permis l'utilisation de ces thérapeutiques.

Au total, pendant cette période où dominent les signes digestifs :

— les hématies ont un taux supérieur à 4 millions par mm^3, mais l'enfant reçoit chaque jour 50 cc. de globules déplasmatisés;

— le taux des leucocytes descend jusqu'à 20.000 par mm^3;

— l'évolution est rapidement fatale, malgré le traitement.

***

Au terme de cette longue description analytique, on peut ainsi résumer l'évolution :

— Pendant une première période de trois semaines, correspondant aux différentes investigations cliniques, l'état général de l'enfant est resté approximativement stationnaire.

— Puis une poussée évolutive est survenue avec :

— reprise des signes digestifs,

— retentissement sur l'état général,

— modification de la numération globulaire (hyperleucocytose et anémie).

Lors de cette seconde phase d'évolution, sous l'influence d'un traitement cortisonique massif, l'état général de l'enfant s'est amélioré, bien que de nombreux signes cliniques et biologiques persistent.

— Cette régression n'a malheureusement été que de courte durée et la mort est survenue dans un tableau d'athrepsie irréversible, annoncé par des modifications biologiques.

COMPTE-RENDU ANATOMO-PATHOLOGIQUE (Professeur H. BOUISSOU).

1) Examen macroscopique.

— Système cardio-vasculaire :

Péricarde : Taches jaunâtres, saillantes, dures, tranchant sur la surface du péricarde.

Cœur : Aspect extérieur : R. A. S.

Cavités : Très nombreuses taches jaunes, dures, en périphérie et dans l'épaisseur des parois musculaires.

Aorte : Normale.

— Système respiratoire :

Plèvres : Quelques cc. de liquide citrin.

Poumons : Sur toute la surface des poumons, taches jaunes irrégulières et dures.

A la coupe, présence de taches enchâssées dans un parenchyme pulmonaire tantôt congestif, tantôt emphysémateux.

— Organes abdominaux :

Ganglions mésentériques nombreux, roses ou gris.
Rate : de consistance dure; à la coupe, très congestive, elle présente des taches jaunes.
Voies biliaires : libres.
Vésicule biliaire : R. A. S.
Foie : poids : 850 gr.
extérieur : taches jaunes irrégulières.
coupe : foie congestif, taches jaunes superficielles. Il n'y en a pas dans la profondeur du parenchyme.
Surrénales : R. A. S.
Reins : Sur la surface et à la coupe, présence de taches identiques aux précédentes.

Organes du petit bassin : R. A. S.

Encéphale et moëlle épinière : Liquide xanthochromique à l'ouverture de la dure-mère, qui présente elle-même des dépôts jaunâtres.

Squelette : R. A. S.

Conclusion. — Nombreuses taches jaunes réparties sur toute la surface cutanée et au niveau de très nombreux organes (foie, reins, poumons, ganglions mésentriques).

2) Examen macroscopique.

Foie : Congestion. Les espaces-portes sont dans l'ensemble normaux; quelques-uns sont occupés par des cellules histiocytaires. Ces cellules ne sont pas spumeuses et ne présentent pas d'anomalies notables. Un ou deux espaces-portes ont des infiltrats plus importants. Il y a très peu de fibrose et une légère surcharge graisseuse autour des espaces-portes.

Ganglions mésentriques : perte de la structure folliculaire — congestion des vaisseaux. — Ectasie des lymphatiques — desquamation réticulaire. — Dans les sinus dilatés, il existe des cellules réticulaires à gros protoplasme, à noyaux inégaux. — Les cordons lymphatiques sont occupés par des lymphocytes et des cellules réticulaires dissemblables. — Il n'y a pas de polynucléaires, pas d'éosinophiles, pas de plasmocytes.

Peau : En dehors des taches jaunes, la peau est normale. Au niveau de ces taches jaunes, il existe un infiltrat de cellules réticulaires, anormales, très xanthomisées.

Rein : Congestion et infiltrat de cellules réticulaires anormales très xanthomisées.

Poumon : Cardiaque, avec épaississement des cloisons interalvéolaires. Quelques infiltrats de cellules histiocytaires anormales, spumeuses, siégeant surtout dans les espaces sous-pleuraux.

Myocarde : Infiltrats réticulaires sous-péricardiques. Myocardite parenchymateuse et interstitielle. Réaction endocarditique très nette avec hyperphasie de la couche endothéliale.

Rate : Mêmes modifications que dans les ganglions.

Conclusion. — HISTIOCYTOSE X, avec xanthomisation très importante de nombreux éléments.

***

EN RESUME :

Il s'agit de l'observation d'un enfant du sexe masculin, âgé de un an et présentant une HISTIOCYTOSE X. Cette maladie évoluait déjà depuis plusieurs mois à la date de son hospitalisation.

Cette affection s'est accompagnée :

— d'une atteinte très sévère de l'état général,
— de signes cutanés,
— d'une splénomégalie,
— et de signes digestifs traduits par une diarrhée tenace faisant évoquer une localisation digestive de la réticulose. En effet, on n'a pu retrouver d'infection à germes pathogènes qui puissent expliquer les épisodes de gastro-entérite d'une façon satisfaisante.

Sur le plan biologique, on a constaté une anémie relative et une hyperleucocytose avec prolifération de la série granulocytaire.

Sur le plan histologique, on retrouvait une infiltration d'éléments réticulo-histiocytaires, sans présence de cellules spumeuses, donc sans inclusions d'éléments lipidiques.

Sur le plan évolutif, cette affection s'est présentée sur un mode aigu et a été rapidement fatale. Les transfusions sanguines, et surtout les corticoïdes à doses massives, n'ont motifié que de façon très transitoire l'évolutivité de cette hystiocytose.

En définitive, cette observation, bien que s'apparentant au tableau de la maladie de Letterer-Siwe, s'en écarte sur plusieurs points.

— Absence d'hépatomégalie.
— Absence de lésions osseuses.
— Présence de signes cutanés qui n'ont aucun caractère purpurique.

La présence d'éléments histologiques xanthomatisés au niveau de la peau (post mortem) permettent de penser que cette observation peut être classée comme une forme d'histiocytose « intermédiaire » entre maladie de Letterer-Siwe et maladie de Hand-Schüller-Christian.

OBSERVATION N° 3.

G..., Michel, né le 16 Janvier, est admis le 12 Mars 1963 dans le Service de Clinique Médicale Infantile (Professeur : R. SOREL), de l'Hôpital de Purpan.

Cet enfant est hospitalisé pour :

— un mauvais état général et une hypotrophie qui ont apparu progressivement;
— une tuméfaction de la région occipitale,
— une dermatose.

Antécédents.

Héréditaires : père : eczéma dans l'enfance;
mère : psoriasis.

Collatéraux : Un frère (7 ans) et une sœur (5 ans) en bonne santé.

Personnels : Naissance normale, à terme (poids : 2.900 gr.). Pas d'anoxie néo-natale.
L'enfant n'est pas nourri au sein; il n'a jamais été vacciné.

Histoire de la maladie.

A l'âge de 15 jours apparaît, après cautérisation du cordon et application d'antibiotiques en poudre, une dermatose abdominale qui s'étend progressivement, jusqu'à intéresser le cuir chevelu. Cette dermatose n'a jamais rétrocédé.

A 5 mois, l'enfant présente une otite révélée par une otorrhée spontanée. Celle-ci passe à la chronicité et se bilatéralise.

A 7 mois, la mère constate pour la première fois la présence d'une tuméfaction occipitale.

A 13 mois, l'enfant présente une nouvelle otite. Depuis, son état général n'a cessé de s'aggraver; il maigrit, devient très pâle, perd toute vitalité. Cependant, il ne présente aucun signe fonctionnel marqué. (On doit signaler que dans les jours précédant l'hospitalisation, l'enfant a été mis en traitement par la vitamine B12 injectable).

Examen clinique.

L'atteinte de l'état général est particulièremnt sévère et l'hypotrophie marquée.

On note en outre :

1) Des signes cutanés : Cette dermatose correspond trait pour trait à la description qu'a faite Julien Marie en 1941.

On peut décrire différentes sortes d'éléments.

a) des éléments purpuriques extrêmement fins, arrondis, prédominant dans la région abdominale et au niveau du cou;

b) des éléments papuleux et croûteux jaunâtres. On peut enlever ces croûtes qui laissent sous elles une peau rougeâtre. Cette dermatose est légèrement prurigineuse; elle prédomine au niveau de l'abdomen et dans le dos. Les papules sont moins abondantes sur le thorax. La face et les membres sont respectés; on retrouve cependant quelques éléments purpuriques au niveau de la paume des mains

Au niveau des plis axillaires et inguinaux, il existe des plaques croûteuses, linéaires, de 2 cm. de long environ. C'est à leur hauteur que l'éruption papuleuse s'arrête net. Il existe enfin un eczéma séborrhéique du cuir chevelu.

2° Une tuméfaction cranienne. Elle est occipitale, à prédominance gauche. Son volume est celui d'une mandarine; elle est molle, dépressible, ne présente aucun signe de tuméfaction inflammatoire. Une ponction, pratiquée dans les premiers jours de l'hospitalisation, est restée blanche.

3) Une hépatomégalie : franche, dépassant le rebord costal de trois travers de doigts. Elle est lisse, ferme, indolore.

4) Une splénomégalie importante, palpable, dépassant de deux travers de doigts le rebord costal.

5) Il n'y a pas d'adénopathies.

6) Examen pulmonaire : Il existe une dyspnée légère, sans aucun signe pathologique à l'examen.

7) Examen cardio-vasculaire normal.

8) Examen neurologique : pas de signes anormaux, le fond d'œil est normal. Il existe un léger retard du développement psychomoteur.

9) Il n'y a ni exophtalmie, ni diabète insipide.

10) L'enfant présente des troubles digestifs à type de diarrhée et de vomissements survenant de manière irrégulière et intermittente.

Bilan radiographique.

1) Osseux. Les radiographies du crâne montrent l'existence d'une lacune osseuse, occipitale, de 5 cm. de diamètre environ, intéressant la partie gauche de l'écaille de l'occipital. — Cette lacune est taillée à l'emporte-pièce, ses bords sont cependant déchiquetés. On ne retrouve aucune autre lésion osseuse sur le squelette de l'enfant.

2) Pulmonaire. Il existe des opacités diffuses dans les deux champs pulmonaires, donnant un aspect pseudo-œdémateux. En outre, le parenchyme pulmonaire présente de nombreuses opacités micronodulaires diffuses.

Bilan biologique.

— Cuti-réaction à la tuberculine : négative.

— Vitesse de sédimentation globulaire : 1re h.: 11 mm.
2e h.: 31 mm.

— Hémogramme (13 Mars) :

Hématies	3.930.000	Polynucléaires neutrophiles.	72
Leucocytes	13.000	Lymphocytes	28
Hémoglobine	45%		
Valeur globulaire	0,60	Plaquettes	544.000

— Myélogramme (13 Mars) :

Myéloblastes	0,2	Lymphocytes	24,6
Promyélocytes	3,6	Monocytes	2
Myélocytes neutrophiles	5,8	Plasmocytes	0,2
Métamyélocytes neutrophil.	2,6		26,8
Polynucléaires neutrophiles.	22,4		
Polynucléaires éosinophiles.	1		
	35,6	Erythroblastes basophiles..	2,4
		Autres érythroblastes	35,2
			37,6

Moëlle diluée. Mégacariocytes rares.

Conclusion. — Moëlle en réaction érythroblastique, avec anomalies de maturation du type sidéropénique.

— Bilan d'hémostase normal.
— Protides : 61 g/l.
— Electrophorèse : Albumine 34,7
Globulines alpha 1 9,8
» alpha 2 17,4
» béta 16,9
» gamma 21,2
— Lipides : 4,56 g/l.
— Cholestérol : 1,55 g/l.
— Glycémie : 1,5 l.
— Culot urinaire : R. A. S.
— Calcémie : 88 mg/l.
— Fer sérique : 16 gammas/l.

— Le prélèvement de gorge et l'examen des selles n'ont pas montré de germes pathogènes.

Examens histologiques.

1) Biopsie cutanée.

— Infiltrat superficiel de cellules histiocytaires atypiques.
— Absence de graisse sur les coupes à congélation.
— Cyto-diagnostic : Aspect monomorphe de cellules histiocytaires jeunes.

2) Ponction-biopsie du foie.

— Présence d'infiltrats de cellules histiocytaires atypiques dont certaines sont en voie de xanthomisation, dissociant le parenchyme hépatique. Celui-ci présente à ce niveau une stéatose importante.

3) Biopsie de la tumeur occipitale et des bords de la lacune osseuse du crâne.

a) Le centre de la lésion est fait d'une accumulation de cellules histiocytaires, dont la plupart sont bourrées de cholestérol. On note également la présence de nombreux plasmodes, dont quelques-uns contiennent des polynucléaires macrophagés. Pas de nécrose importante, ni d'éosinophilie.

b) La périphérie lésionnelle montre un os normal, refoulé par l'accumulation d'histiocytes qui sont là beaucoup plus jeunes et sans surcharge lipidique.

Nous ne possédons pas un recul suffisant pour juger de l'évolution de cette affection.

L'enfant a été mis en traitement :

— à visée générale : 1.200 à 1.500 cc. de liquide par jour (Sérum glucosé-chloruré : 80/20 — Plasma — Sang : 60 cc. par jour) + plus Glutamate ferreux;
— anti-infectieux : Colistine — Penistaph : 2 g. par jour;
— par les corticoïdes.

La Delta-cortisone donnée en premier est remplacée par le Solumédrol intraveineux. On prescrit 40 mg. de Solumédrol par jour, à placer dans les perfusions intraveineuses.

Sous l'influence de ce traitement, aucune amélioration clinique spectaculaire ne se produit. Au contraire, des poussées fébriles apparaissent et l'hypotrophie s'aggrave.

Conclusion. — Il s'agit d'un enfant de 14 mois, du sexe masculin, présentant une forme apparemment grave d'HISTIOCYTOSE X, caractérisée surtout par une lacune cranienne importante, des lésions dermatologiques étendues et une hépatosplénomégalie.

Ici encore, il est difficile de parler de maladie de Letterer-Siwe; il semble s'agir plutôt d'une forme intermédiaire à la maladie de Hand-Schüller-Christian et à la maladie de Letterer-Siwe. La brièveté

du recul évolutif de notre observation ne permet pas de conclure sur le pronostic, bien que tout porte à croire qu'il s'agisse d'une affection maligne.

OBSERVATION N° 4.

L'enfant D..., Gisèle, née le 15 Décembre 1958, a été hospitalisée le 6 Mars 1963 dans le Service de Clinique Médicale Infantile du Professeur R. SOREL, pour retard pondéro-statural, diabète insipide et exophtalmie.

Antécédents héréditaires.

Père décédé il y a 4 ans (leucose ?), mère en bonne santé.

Antécédents collatéraux.

Trois frères et sœurs, tous sans antécédents pathologiques.

Antécédents personnels.

Née à terme, accouchement normal. Poids : 4 kgs, nourrie au sein pendant 2 mois, puis au lait concentré sucré. Premières dents à 4 mois. Marche à 11 mois. Vaccination anti-variolique. Croissance apparemment normale et sans incident jusqu'à l'âge de 2 ans.

Début de la maladie.

Les premiers symptômes semblent se manifester le 20 Janvier 1961, l'enfant étant alors à Madagascar, par des chutes fréquentes et un strabisme. .

L'examen fait 10 jours plus tard précise l'absence de fièvre, l'existence d'une paralysie isolée du VI droit. L'état général est normal. L'étude du fond de l'œil met en évidence un œdème de la papille avec stase veineuse prédominant à gauche.

Le 13 Février, on note une amélioration nette du fond d'œil. La radiographie du crâne est normale. La ponction lombaire est refusée par la famille.

En Mai 1961 (4 mois plus tard) apparaissent des epistaxis droites récidivantes, une exolphtalmie droite et des signes d'encombrement nasal. La paralysie du VI persiste, la papille au fond d'œil est atrophique. Une nouvelle radiographie du crâne s'avère normale.

L'enfant est rapatriée en France quelques mois plus tard, puis hospitalisée à trois reprises dans le Service d'O. R. L. du Docteur LEMARIEY, à l'Hôpital Trousseau de Paris (28 Juillet au 17 Novembre 1961 — 23 Janvier au 15 Avril 1962 — 2 Septembre au 23 Décembre 1962).

Dès la première hospitalisation, on constate une atteinte très sévère de l'état général, avec déshydratation importante. On relève de plus une exophtalmie droite, un strabisme, des épitaxis et des macules jaunâtres sur le visage et le tronc de l'enfant.

Le poids est à 8 kgs 300. La courbe thermique est normale. La rhinoscope antérieure précise « l'atteinte de l'étage moyen, qui est déformé par une production tumorale charnue, ferme, saignante, paraissant émerger du méat moyen, repoussant le cornet en dedans. L'aspect est celui d'une tumeur sarcomateuse vraisemblablement développée dans l'ethmoïde postérieur, étant donné le caractère direct de l'exophtalmie et le peu de déformation de la partie antérieure de la fosse nasale; le toucher rétrovélique perçoit des végétations adénoïdes et une choanne droite perméable ». Les radiographies standard ne montrent rien de nettement anormal.

L'examen du fond d'œil retrouve une atrophie optique incomplète à droite, une image normale à gauche.

Une biopsie est pratiquée (Docteur BOQUET) : « le fragment examiné donne l'impression d'un tissu de granulation richement vascularisé, remanié par des phénomènes hémorragiques. L'infiltration à polynucléaires est importante, sans que l'on note d'éosinophilie. La prolifération cellulaire de fond est en fait constituée par des éléments histioréticulaires, sans accompagement collagène notable. Les éléments cellulaires sont assez variables dans leur taille, mais surtout on remarque quelques celules multinuclées ou quelques noyaux volumineux. Il n'a pas été vu de cellules de surcharge. Cet aspect est en faveur d'une prolifération histioréticulaire, sans qu'on puisse en déterminer le type exact ».

Un examen radiologique de tout le squelette est fait, mais se révèle normal.

L'Hémogramme montre une anémie à 3 millions, une leucocytose à 12.000 éléments, mais sans modification de la formule. La moëlle sternale retrouve quelques cellules réticulaires à noyaux nucléolés.

Un bilan plus complet est alors entrepris :

Il n'y a pas d'hépatosplénomégalie ni d'adénopathie. L'examen clinique pulmonaire et radiologique est normal. Par contre, on note une soif impérieuse avec polyurie variant de 2 à 5 litres/24 heures, l'existence de lésions cutanées faites de macules jaunâtres.

La biopsie cutanée révèle à ce niveau « une prolifération tumorale siégeant dans la couche superficielle du derme, faite de cellules de type réticulaire, sans images de surcharge, associées à quelques rares polynucléaires et plasmocytes. Aspect d'une localisation cutanée d'une réticulose qui semble devoir être classée dans le cadre d'une Réticulose X ».

Les radiographies simples de la tomographie de la selle turcique indiquent sa complète disparition; à ce niveau, la base du crâne est seulement constituée par le plancher du sinus sphénoïdal.

Les lipides totaux sont à 12 grammes par litre. Le Cholestérol à 2,77 gr.

Traitement.

Delta-Cortisone (20 mgr/jour) — Antibiotiques — Extraits post-hypophysaires (5 unités/jour).

Evolution.

Apparition progressive d'une obésité facio-tronculaire; bilatéralisation de l'exophtalmie. Atrophie optique complète des deux côtés. Le strabisme, les lésions cutanées, la tumeur nasale ont disparu. Le Cholestérol est à 1,80 gr.; le chiffre des gamma-globulines normal.

Le 23 Décembre 1962, on tente d'arrêter la Delta-Cortisone. Rapidement apparaissent une anorexie, des vomissements, une éruption d'éléments cutanés, une atteinte sévère de l'état général.

L'enfant est hospitalisée le 6 Mars 1963 dans le Service de Clinique Médicale Infantile du Professeur SOREL.

BILAN CLINIQUE.

Déficit statural très important.

Taille : 85 cm. — Poids : 15,150 kgs.

Faciès bouffi, cushingoïde.

L'examen clinique est sensiblement normal, en dehors d'une exophtalmie bilatérale et d'un strabisme (atteinte de la VI^{e} paire droite).

Le foie, la rate, les aires ganglionnaires sont normaux. Les éléments cutanés ont disparu.

Malgré la morphologie cortisonique de l'enfant, il n'y a pas de signes cardiovasculaires (la tension artérielle est de 8 pour la maxima et de 6 pour la minima). Il n'y a pas de signes d'atteinte pulmonaire. Le développement intellectuel est strictement normal.

BILAN RADIOLOGIQUE.

On retrouve la disparition à peu près totale du corps du sphénoïde; il n'existe ni selle turcique, ni sinus sphénoïdal, ni gouttière basilaire.

On note l'existence au niveau des régions temporo-pariétales droite et gauche, d'une lacune osseuse de la taille d'un pois (déjà signalée en Décembre 1962, à Paris). Le reste de l'examen radiologique du squelette est normal.

BILAN BIOLOGIQUE.

Hémogramme : GR : 4.320.000 — Hb = 85% — VG = 0,99.
GB : 10.800 — PN = 53 — 2 = L = 45.

Lipides totaux : 5,76 gr./l.; — Cholestérol total = 3,35 gr./l.
Glycémies : 0,80 gr./l.; — 1,05 gr./l.
Bilan électrolytique : sang et urines = normal.
Azotémie : 0,35 gr./l.
Bilan phosphocalcique normal.
Protidémie : 51 gr.%.
Culot urinaire normal.

TRAITEMENT ET EVOLUTION.

Delta-Cortisone à doses dégressives (le 20/4/1963 : 7 mgr./24 h.).
Extraits post-hypophysaires injectables.
Le diabète insipide paraît actuellement bien équilibré. L'état général est bon.

En CONCLUSION :

Il s'agit d'une enfant de 4 ans 1/2, présentant depuis 27 mois une maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, associant une exophtalmie bilatérale, un diabète insipide, des lacunes osseuses craniennes.

Cette affection a débuté par une atteinte de la 6e paire, avec apparition rapide d'une exophtalmie, d'une production tumorale endonasale, puis d'éléments cutanés et d'un diabète insipide.

Les biopsies tumorales et cutanées ont confirmé le processus de Réticulose.

Cette enfant, malgré une courte interruption, est traitée depuis 21 mois par l'association de Delta-Cortisone et d'extraits post-hypophysaires.

L'évolution est actuellement assez satisfaisante, bien qu'il existe une obésité cortisonique importante, un retard pondéro-statural et une dépendance totale vis-à-vis des corticoïdes.

CONCLUSIONS DES OBSERVATIONS

En résumé, sans vouloir extrapoler des conclusions définitives à partir d'une statistique aussi restreinte, il paraît utile d'attirer l'attention sur les points suivants :

Le jeune âge de ces enfants :

Nos DEUX CAS de Maladie de LETTERER-SIWE ont débuté pendant le premier semestre de la vie. Au cours des deux Observations de Maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN, les premiers symptômes cliniques sont de même apparus précocement (durant la première année pour l'un — la seconde année pour l'autre).

Les circonstances de découverte :

Atteinte sévère et progressive de l'état général. — Productions tumorales anormales traduisant les lésions osseuses. — Eruptions cutanées assez particulières.

Le tableau clinique et l'évolution de ces histiocytoses :

— Deux cas s'apparentaient à la Maladie de LETTERER-SIWE : même gravité clinique, mêmes localisations viscérales, mêmes manifestations cutanées, même évolution implacable (un décès, un recul insuffisant pour la seconde observation mais un pronostic apparemment très grave).

Une différence : l'absence d'atteinte osseuse chez l'un de ces enfants.

— Les autres cas s'intégraient dans le cadre de la Maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN (une Observation associant la triade classique ; dans la seconde le diabète insipide faisait défaut). — Apparente stabilisation sous traitement corticoïde. — Recul évolutif plus important (12 mois et 26 mois).

Les examens biopsiques n'ont fourni aucun argument suffisamment valable pour différencier ces deux aspects des Histiocytoses X.

Le pronostic est pratiquement impossible à établir.

On retiendra comme facteurs de gravité :

— Le jeune âge de l'enfant.
— L'atteinte sévère de l'état général et la présence de fièvre.
— L'existence de signes de localisation viscérale.
— Les examens biologiques et histologiques pourront contribuer partiellement à établir ce pronostic.

CHAPITRE V

SIGNES CLINIQUES RADIOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES

— La multiplicité des signes d'appel et la diversité des tableaux cliniques des *Histiocytoses X* obligent, ici encore, a envisager :

— *d'une part*, les manifestations cliniques sur un plan purement analytique (signe après signe) ;

— *d'autre part*, les groupements cliniques observés.

— Nous ne méconnaissons pas que cette classification est très théorique, mais elle nous a paru correspondre (comme à de nombreux auteurs, dont Veslot et Graveleau) (142) à un souci de clarté et de schématisation.

— A l'occasion de nos observations, et pour décrire les tableaux cliniques des *HISTIOCYTOSES X*, nous avons fait une revue de la littérature, recueilli et étudié, en plus des 148 observations colligées par Graveleau (56), 255 autres cas que l'on peut classer de la manière suivante :

31 Observations de Maladie de Letterer-Siwe.

[Bernard (10), Bonstein (16), Fontan (42), Gornouec (54), Lightwood (83), Memann (90), Saenger (114), Schafer (119), Van Bolhuist (138)].

20 Observations de maladie de Hand-Schuller-Christian.

[Bernard (10), Blahd (15), Dedieu (33), Lightwood (83), Memann (90)].

162 Observations de Granulome Eosinophile, dont la plupart sont isolées.

[(Bernard (10), Curtis (30), Flosi (41), Kaplan (71), Leclerc (77), Lightwood (83), Mac Gavran (85), Memann (90), Salazar de Sousa (115), Sbarbaro (118), Virenque (143)].

12 Observations dont le diagnostic ne peut être précisé, soit par insuffisance de documents, soit parce qu'elles représentent des formes de transition entre ces trois maladies.

I. - Les Signes Cliniques

1° *LA FIÈVRE.*

Elle est inconstante, très variable ; elle peut prendre des types divers : en plateau, remittente, pseudo-palustre.

Elle n'est pas spécifique ; cependant, elle ne manque jamais dans les observations de maladie de Letterer-Siwe.

Certains auteurs signalent des cas de maladie de Hand-Schuller-Christian fébriles [Graveleau (56) — Rowland (111)] — Jaffe et Lichtenstein (70), puis Beskow (13), rapportent des observations de granulome éosinophile fébrile.

Il est à noter cependant que la fièvre est rarement le premier signe de la maladie.

2° *LES LOCALISATIONS OSSEUSES.*

Elles représentent le signe le plus fréquent de l'affection. Cependant, elles peuvent manquer, rendant le diagnostic problématique.

Les douleurs osseuses sont difficiles à mettre en évidence, particulièrement chez le nourrisson, mais elles ont une valeur de localisation capitale.

Les lésions osseuses se traduisent radiologiquement par une image typique : la lacune osseuse.

Les localisations les plus fréquemment rencontrées sont les suivantes :

a) *Localisation crânienne :*

C'est la plus caractéristique de la maladie. Elle s'extériorise, en général, par une tuméfaction dûe à la transformation pathologique de la substance osseuse sous-jacente.

Cette tuméfaction cutanée se voit dans les trois aspects fondamentaux de l'affection :

— Maladie de Letterer-Siwe [Batson (7), Abt (1), Desbuquois].
— Maladie de Hand-Schuller-Christian : elle est presque toujours retrouvée.
— Granulome éosinophile [Green et Farber (58), Jaffe (70)].

A la palpation, cette tuméfaction donne l'impression d'une masse molasse, indolore, soulevant le cuir chevelu sans lui adhérer. Si son volume est peu important, il est possible de percevoir, à travers elle, la perte de substance osseuse correspondant à la lacune radiologique (142-56) Les bords (141) de celle-ci sont finement crénelés et particulièrement sensibles à la palpation.

Sur les radiographies, la lacune est fréquemment irrégulière, parfois arrondie, circulaire ou ovoïde. Unique en général, elle peut être multiple, sa taille variant de quelques millimètres à 7 centimètres environ.

Au tout début, il existe parfois un simple amincissement du squelette cranien (141). Cependant, la lacune présente des bords nets, taillés à l'emporte-pièce; il n'existe habituellement pas d'image de transition entre l'os normal et pathologique.

b) Tous les os peuvent être touchés par le processus morbide. Plus particulièrement le pelvis, les côtes, les os longs.

c) L'évolution des lésions osseuses est essentiellement variable. On peut assister en quelques jours à l'apparition, au développement, à la disparition des lacunes osseuses. Ces modifications sont imprévisibles, parfois rapides, parfois très lentes.

En fait, « radiologiquement, rien n'est tout à fait caractéristique de l'Histiocytose. D'autres maladies peuvent « réaliser des images analogues » (Veslot et Graveleau).

Deux localisations méritent cependant une mention particulière :

1. L'atteinte de l'os temporal : elle se manifeste par une symptomatologie bruyante (Paquelin, 103) :

— otite moyenne,
— otite interne avec surdité,
— mastoïdite.

Il faut signaler la fréquence des atteintes infectieuses auriculaires, sans qu'il soit jamais retrouvé de lésions osseuses radiologiques ou anatomo-pathologiques. Rappelons cependant la fréquence des otites chez le petit enfant et, ici, la présence d'un terrain débilité.

2. L'atteinte du maxillaire inférieur.

— Elle occasionne la chute des dents (Castel et Chardon).

3° *L'HEPATO-SPLENOMEGALIE.*

Le foie est indolore, lisse, ferme (141). Son volume est augmenté de 2 à 5 travers de doigts. Cependant, son hypertrophie est inconstante.

— Dans la maladie de Letterer-Siwe, elle manque rarement [(Batson (7), Bernheim et Mouriquand (12), de Gracianski (55)].

— On la rencontre dans la maladie de Hand-Schuller-Christian [(Avery (5)].

— Dans le granulome éosinophile, il n'y a pas d'hépatomégalie.

La rate est augmentée de volume, lisse, ferme, dépasse le rebord costal de 2 travers de doigts en moyenne. Elle peut descendre jusqu'à l'épine iliaque gauche.

4° *LES ADENOPATHIES.*

— Elles sont variables, inconstantes, mobiles, indolores, sans périadénite. Elles intéressent tous les territoires sans aucune prédilection.

— Elles manquent rarement dans la maladie de Letterer-Siwe (55), [de Gracianski (55), Veslot (142), Bernheim (11), Avery (5)].

Elles sont banales dans la maladie de Hand-Schuller-Christian [(Avery (5)].

— Elles sont rares dans le granulome éosinophile (Beskow (13), Mac-Nab)].

5° *LES SIGNES CUTANÉS.*

Ils sont très fréquents et le plus souvent révélateurs. Ils intéressent toutes les formes de l'affection et prennent des aspects variables.

a) Le purpura est le type le plus habituel. Il prend un caractère pétéchial et siège avec prédilection sur le tronc, la tête, puis les membres. Il intéresse les régions axillaires et inguinales formant le « *Purpura des plis* » de Glanzmann (53).

Parfois, il prend un aspect papuleux (141).

Il n'existe pas de signes muqueux ; parfois, une stomatite qui peut prendre une allure hémorragique. Cependant, dans cette affection, les hémorragies sont exceptionnelles (la Crase sanguine est normale, le signe du lacet, négatif).

b) L'eczéma séborrhéique du cuir chevelu est un signe très précoce, particulièrement fréquent dans la maladie de Letterer-Siwe.

c) L'apparition de petits nodules, superficiels, arrondis ou ovalaires de quelques millimètres de diamètre, de couleur ocre ou brunâtre, est particulièrement évocatrice de l'affection.

Ces nodules peuvent prendre l'allure de tumeurs (142). Ils sont alors inconstants et peu nombreux (141).

Très fréquentes dans la maladie de Letterer-Siwe, les localisations cutanées peuvent manquer [(Letterer (80), Boulenger (17), Batson (7)].

Elles sont banales dans la maladie de Hand-Schuller-Christian; rares dans le granulome éosinophile [(Paquelin (103), Beskow (13)].

6° *LES LOCALISATIONS CRANIO-HYPOPHYSAIRES.*

a) *L'exophtalmie.*

Elle est dûe au tissu granulomateux qui envahit la paroi orbitaire. Elle est fréquente, rarement unilatérale., asymétrique.

Des luxations oculaires, spontanées peuvent se voir. Parfois, l'importance de l'exophtalmie peut obliger à des énucléations ou des tarsorraphies. Le fond d'œil est en général normal.

b) *Le diabète insipide.*

D'intensité variable, il est d'origine post-hypophysaire et dû à l'infiltration de la région infaudibulo-tubérienne par le processus réticulo-histiocytaire.

Les clichés radiographiques orientés sur la selle turcique peuvent montrer un élargissement, une érosion de celle-ci. L'épreuve à la post-hypophyse est en général normale.

On rattache actuellement (112) aux lésions hypophysaires les retards de croissance, de puberté, les syndromes adiposo-génitaux [(Avery (5), Schuller (120)], qui ont été observés au cours des formes chroniques de la maladie.

Exceptionnellement, il existe des signes d'hypertension intra-cranienne.

L'association exophtalmie-diabète insipide fait penser obligatoirement au diagnostic de maladie de Hand-Schuller-Christian. Elle ne se voit pas dans les formes aiguës de maladie de Letterer-Siwe; par contre, on les cite au cours de certains granulomes éosinophiles.

7° *L'ATTEINTE PULMONAIRE.*

Mieux connue à l'heure actuelle, elle prend des aspects radiologiques variables.

— Les signes fonctionnels sont banaux : dyspnée, cyanose, toux.

— Les signes physiques sont discrets, le plus souvent nuls.

— Radiologiquement, on observe :

* des images granuliques,
* ou réticulaires,
* ou bien des foyers broncho-pneumoniques.

Ces lésions peuvent être responsables de l'apparition d'un emphysème ou d'un pneumothorax gravissimes [(Marie (87), Guizetti (63), Bernheim (11)].

8° De nombreuses autres *MANIFESTATIONS VISCERALES* peuvent se voir dans les Histiocytes X :

- atteinte de la glande thyroïde;

— l'ictère est un signe relativement fréquent. Son étiologie est variable soit par hépatite, soit par fibrose. Son apparition annonce une mort prochaine;

— une ascite, des œdèmes des membres ont été décrits.

SIGNES BIOLOGIQUES

HÉMOGRAMME : L'anémie est pratiquement constante. Elle peut descendre aux environs de 1 million. Elle est normo ou hypochrome.

Constante dans la maladie de Letterer-Siwe, fréquente dans la maladie de Hand-Schuller-Christian, elle est tout à fait exceptionnelle lors d'un granulome éosinophile.

Il existe soit une leucocytose soit une leucopénie. Une éosinophilie sanguine est retrouvée parfois lors d'un granulome éosinophile; une monocytose modérée, lors d'une maladie de Letterer-Siwe. Le nombre des plaquettes est normal, exceptionnellement diminué.

MÉDULLOGRAMME : La moëlle est habituellement normale; elle peut montrer une prolifération de cellules histiocytaires, normales ou pathologiques.

— La vitesse de sédimentation globulaire est accélérée.

— Le taux sanguin des lipides et du cholestérol est le plus souvent normal, augmenté dans certains cas de maladie de Hand-Schuller-Christian.

— Le bilan phospho-calcique est normal.

— Le taux des protides sanguins est normal.

Aucune modification biologique spécifique des histiocytoses X n'est actuellement connue. Le bilan biologique n'est qu'un complément de l'examen clinique. Il permet d'apprécier la profondeur de l'atteinte pathologique et aide à porter un pronostic.

II. - Les grands Syndromes Cliniques

Des notions précédentes, on doit retenir comme toujours valables, les trois grands syndrômes classiques considérés autrefois comme des affections indépendantes :

— la Maladie de Letterer-Siwe,
— la maladie de Hand-Schuller-Christian,
— le granulome éosinophile.

Mais l'on doit insister sur la fréquence des formes atypiques, intermédiaires à ces affections.

Nous envisagerons donc les formes cliniques des histiocytoses X en 4 chapitres.

I. LA MALADIE DE ABT-LETTERER-SIWE.

SYMPTOMATOLOGIE.

La maladie de Letterer-Siwe est une affection rare, d'évolution aiguë, presque toujours mortelle.

Elle atteint le nourrisson ou le petit enfant, particulièrement entre 3 et 18 mois.

Son étiologie est encore totalement inconnue. Elle se traduit histologiquement, par l'envahissement de nombreux organes, par de grandes cellules réticulaires et histiocytaires qui peuvent éventuellement « passer dans le sang sous forme de monocytes ».

Le cadre de la maladie de Abt-Letterer-Siwe a toujours été mal défini dans le groupe des réticuloses. Nous envisagerons ici l'essentiel de ses caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques.

Rappelons, pour mémoire, que Cathala et Boulenger (19) ont décrit le premier cas français en 1941 et que Veslot et collaborateurs (14) en ont fait en 1951 une excellente description.

Le début de l'affection est, en général, brusque, marqué par une poussée fébrile et une atteinte rapide de l'état général. On retrouve dans les jours qui précèdent l'examen, une anorexie, une asthénie, des troubles digestifs, parfois il s'agit d'algies osseuses, d'un purpura.

Rapidement, se développe le tableau de la phase d'état de la maladie. Il associe :

— une atteinte de l'état général,
— des lésions viscérales.

1° *Les signes généraux* sont ceux d'une affection grave puisqu'on compare souvent le tableau clinique à celui d'une leucose aiguë.

La fièvre est variable, parfois largement oscillante, parfois intermittente, ou bien en plateau à 39°. Elle aggrave la déshydratation de l'enfant qui, le plus souvent, est anorexique, rarement vomisseur. Le malade est très amaigri

L'asthénie est importante, responsable d'un retard du développement psycho-moteur.

La pâleur de la peau et des muqueuses est intense; parfois existe une teinte subictérique.

Cette atteinte de l'état général se traduit souvent par une apathie du malade, un état de torpeur à l'extrême.

2° *Les lésions viscérales* sont multiples. Siwe (127) puis Denenholtz distinguaient :

— une hépato-splénomégalie,
— des adénopathies,
— des lésions cutanées,
— des lésions osseuses.

On doit ajouter actuellement, car elles sont mieux connues :

– les lésions pulmonaires.

— Les *LÉSIONS CUTANÉES* sont multiples :

— Erythèmes et érythrodermies sont relativement rares.

— Habituellement, l'atteinte cutanée se présente sous la forme d'une éruption maculo-papuleuse, faite d'éléments de taille variable (de 1 à 5 mm., parfois beaucoup plus gros), croûteux, de teinte chamois; ces éléments sont diffus, répartis sur tout le corps; ils manquent parfois sur la face et au niveau des membres, ils prédominente aux plis. Ils ne sont qu'exceptionnellement prurigineux. Ils peuvent s'ulcérer.

Plus rarement, les lésions cutanées se traduisent par l'existence de petites tumeurs diffuses, de couleur chamois clair. Ce sont des nodules superficiels arrondis ou ovalaires, de quelques millimètres de diamètre.

Ces éléments peuvent s'associer à un purpura. Celui-ci survient souvent comme premier signe de l'affection et prend alors une valeur diagnostic majeure. Il s'agit d'un purpura pétéchial, dont les éléments sont très nombreux et très fins. Il siège sur le tronc, plus rarement au niveau de la tête et des membres.

Il ne s'accompagne pas d'hémorragies viscérales ou muqueuses, sauf pour ces dernières, à un stade terminal (Sweitzer). La Crase sanguine est respectée. Le signe du lacet est négatif. Les muqueuses sont respectées; cependant, il existe des lésions buccales sur lesquelles Gornouec (54) a particulièrement insisté.

On doit retenir :

Les ulcérations buccales, remarquables par leur siège gingival, leur habituelle multiplicité, leur évolution lente, torpide, leur relative indolence, leur aspect sphacélique atone.

L'apparition prématurée des dents et leur rapide ébranlement qui vont, généralement, de pair. Ces lésions peuvent apparaître comme premier symptôme, posant alors de difficiles problèmes diagnostic.

Les lésions cutanées et muqueuses, même le purpura, sont spécifiques. L'examen histologique montre la prolifération réticulo-histiocytaire et fait généralement le diagnostic.

Nous verrons comment ces lésions cutanées s'intègrent dans le cadre des Xanthomatoses disséminées.

* *La RATE* est toujours hypertrophiée. C'est un signe constant. Elle dépasse le rebord costal de deux travers de doigts en moyenne, mais peut descendre jusqu'à la crête iliaque. Elle est lisse, régulière, indolore.

* *L'HEPATOMEGALIE*, constante elle aussi, est moins importante. Le foie est nettement palpable, lisse, indolore.

* *Des ADENOPATHIES* sont presque toujours retrouvées à l'examen. Elles sont de petit volume, dures, mobiles, indolores, sans préadénite. Elles n'ont aucun caractère infectieux et siègent avec prédilection dans les zones carotidiennes, axillaires et parfois inguinales. Elles peuvent être profondes.

* *Les LESIONS OSSEUSES* sont en général douloureuses; elles donnent des images à type de lacune. Au début, on peut retrouver seulement un aspect ostéoporotique. Elles s'accompagnent le plus souvent d'une tuméfaction locale des plans cutanés, particulièrement au niveau du crâne.

* *Les LESIONS PULMONAIRES* sont très variables ; elles sont responsables de l'apparition d'une dyspnée, d'une cyanose discrète, parfois d'un tirage chez le nourrisson. Les signes d'examen sont cependant très pauvres; habituellement, on ne peut retrouver aucun signe pathologique. Ce sont les clichés radiographiques qui révèlent l'étendue des lésions et leurs caractéristiques :

— Image à type de condensation lobaire ou pseudo-lobaire.

— Image granulo-réticulée.

- Image nodulo-réticulaire.

— Enfin, Julien Marie (87) a décrit l'association de lésions cutanées et pulmonaires. La lésion pulmonaire prend l'aspect d'une « pneumo-réticulose bulleuse ». — L'examen radiologique confirme l'atteinte pulmonaire, en montrant une diminution de la transparence diffuse des deux poumons. La rupture d'une petite bulle d'emphysème peut être responsable d'un emphysème médiastinal ou d'un pneumothorax [Van Creveld (139) Saengr (114)].

* Enfin, l'apparition d'un ictère dans le tableau clinique est un élément péjoratif.

— Grislain (59).
— Veslot et Duperrat (141).
— Olmer.

* Cathala et Boulenger (19) rapportent un cas avec ascite, œdème des membres inférieurs, circulation collatérale.

* Il n'a jamais été retrouvé de lésions rénales.

SIGNES BIOLOGIQUES.

* La vitesse de sédimentation globulaire est toujours accélérée.

* La numérotation globulaire révèle une anémie qui, modérée au début, devient ensuite très nette.

— Cette anémie va en s'aggravant. Il n'est pas rare de trouver un nombre d'hématies inférieur à 2 millions par mm^3.
— Elle est normochrome, s'accompagne d'anisocytose, de polychromatophilie, de poïkilocytose. Il existe enfin une réticulose modérée.

EXAMENS BIOLOGIQUES.

Le taux des leucocytes est très variable. On peut considérer avec Bernheim et François (11) que dans :

10% des cas, le taux est normal.
25% des cas, il existe une leucopénie.
65% des cas, il y a une leucocytose.

— Le taux des plaquettes est en général diminué.
— La formule leucocytaire ne montre pas de modification importante de la formule blanche, tout au plus une légère tendance à la mononucléose.
— Le taux d'hémoglobine est abaissé, celui du fer sérique aussi.
— Les temps de saignement et de coagulation sont peu modifiés.
— La protidémie est normale, diminuée en fin d'évolution.
— L'électrophorèse a été étudiée par Olmer (100). Une augmentation des $\alpha 2$ globulines aurait un fâcheux pronostic, l'augmentation des γ globulines aurait une signification inverse.
— Le taux des lipides sanguins est normal.
— Le taux du cholestérol, aussi souvent abaissé qu'élevé (Veslot).
— La baisse du rapport ch. estérifié sur cholestérol total extériorise l'atteinte de la fonction hépatique.
— Les hémocultures sont toujours négatives, de même que les réactions tuberculiniques et de Bordet-Wassermann.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE.

Microscopie. — Il s'agit d'une hyperplasie diffuse des éléments réticulo-histiocytaires. Cette hyperplasie est régulière. Elle envahit de manière homogène tout ou partie d'organe, sans jamais déborder celui-ci.

De nombreux viscères peuvent être touchés :

— *Foie :* Il existe une prolifération histio-monocytaire développée soit à partir des cellules de Kupfer, soit dans les espaces-portes et la capsule de Glisson.

— *Rate :* Les éléments envahissent la pulpe rouge et détruisent les follicules.

— *Ganglion :* Les follicules disparaissent et sont réduits en amas de lymphocytes.

— *Os :* L'infiltration débute dans le tissu myéloïde, qui disparaît et se limite à quelques ilôts.

— *Poumons :* Lésions diffuses de la trame alvéolaire et du tissu péribronchique, avec extension de l'infiltrat dans de nombreuses alvéoles.

Au cours de vérifications anatomiques (Veslot et Duperrat), l'existence d'hypertrophie thymique, de pétéchies péricardiques ou d'adénopathies profondes peut être révélée.

Les éléments cellulaires retrouvés au niveau de la prolifération sont les éléments habituels du système réticulo-endothélial (cellules réticulaires-histiocytes), mais aussi des éléments atypiques, qui sont des cellules plus volumineuses que les précédentes.

— Cellules géantes à gros noyau ovoïde.
— Cellules bourgeonnantes, de type mégacaryocytaire.
— Cellules multinuclées, véritables plasmodes.

Toutes ces cellules sont en voie de prolifération et se divisent intensément par des mitoses normales.

Il n'y a pas dans le tableau typique de la maladie de Letterer-Siwe, de dépôts lipidiques intracellulaires.

4° *EVOLUTION.*

Elle est rapide et fatale. Elle ne dépasse pas en général 5 mois. Cette évolution est fébrile et se fait par poussées.

La mort survient dans un tableau de cachexie extrême en quelques semaines; la plupart des organes sont atteints par le processus de prolifération cellulaire.

II. - LA MALADIE DE HAND-SCHULLER-CHRISTIAN.

— Elle atteint surtout les enfants entre deux et cinq ans.

— Atkinson, sur 193 cas, en retrouve 101 dans la première décade de la vie.

— Elle est environ deux fois plus fréquente chez le garçon.

a) *SYMPTOMATOLOGIE.*

Elle associe trois signes fondamentaux :

- Lacunes au niveau des os du crâne et parfois des autres os.

Exophtalmie.

Signes de disfonctionnement diencéphalo-hypophysaire, dont le diabète insipide est l'élément le plus fréquent.

Cependant, ces trois signes sont rarement au complet et les formes comprenant seulement deux signes de la maladie sont très nombreuses. Sur 29 maladies de Hand-Schuller-Christian, Avery (5) en compte seulement trois qui présentent la triade caractéristique.

Le début de cette affection est progressif, marqué par une légère atteinte de l'état général, des douleurs osseuses ou par un des éléments de la triade.

a) *Les lésions osseuses.*

Elles sont mises en évidence par l'apparition d'une tuméfaction cutanée ou par la palpation d'une région douloureuse. On constate alors l'existence d'une zone molle, sans résistance, en rapport avec une lacune osseuse qui siège avec prédilection au niveau des os du crâne.

Les radiographies montrent la fréquence de l'atteinte du frontal et des pariétaux par une ou plusieurs lacunes à bords nets, taillés à pic, de dimensions variables, donnant un « crâne géographique » ou « crâne lacunaire ». La cons-

tatation d'une lacune osseuse doit faire rechercher systématiquement l'existence d'une autre localisation sur le squelette.

L'atteinte du rocher peut se traduire par une otite et s'accompagner de troubles de l'ouïe.

L'atteinte des maxillaires, et particulièrement du maxillaire inférieur, entraîne une stomatite et une chute des dents.

On peut trouver des lésions au niveau de tous les os (pelvis, fémur, vertèbres). Au niveau des os longs, la cavité médullaire est élargie, la corticale amincie, parfois épaissie du fait du soulèvement du périoste par une infiltration pathologique [Markovits (89)].

b) *Exophtalmie.*

L'infiltration du toit de l'orbite et la prolifération granulomateuse du tissu cellulaire rétro-orbitaire entraînent l'exophtalmie. Celle-ci est bilatérale et asymétrique, parfois unilatérale.

Elle n'est pas pulsatile et ne s'accompagne d'aucune anomalie de la musculature intrinsèque et extrinsèque.

Les lésions du globe oculaire ne sont pas fréquentes. Le fond d'œil est en général normal.

c) *Disfonctionnement diencéphalo-hypophysaire.*

L'accroissement des masses granulolipidiques vers la tente de l'hypophyse, vers la selle turcique, la tige pituitaire et la base du 3e ventricule, est à l'origine d'un diabète insipide. Atkinson, sur 103 cas, le retrouve 62 fois.

— Il peut être très important; cependant, il est généralement sensible aux extraits post-hypophysaires.

D'autres troubles hypophysaires peuvent être rencontrés :

— Retard de croissance relativement fréquent.
— Retard pubertaire.
— Adiposité.

Ces signes peuvent se grouper et entraîner :

Un infantilisme hypophysaire.
Un nanisme.
— Un syndrôme adiposo-génital.
— Exceptionnellement, un syndrôme type Simmonds.

On a retrouvé des signes d'hypertension cranienne; ils sont très rares : donnant le tableau typique (céphalée, vomissements).

Certains auteurs (Marinesco) ont pu signaler des paraplégies liées à la compression des nerfs ou des racines par une tumeur xanthomateuse.

De nombreux autres organes peuvent être touchés par l'infiltration granulo-lipidique. Ils ne font pas partie du tableau typique de la maladie, mais en constituent autant de formes cliniques différentes.

Les localisations pulmonaires de la maladie de Hand-Schuller-Christian retiendront notre attention. Elles sont en général latentes et à semeiologie purement radiologique (Gadrat (48), Dedieu (33)).

Les lésions radiologiques observées sont de trois types différents :

Aspect de fibrose pulmonaire.
Aspect micronodulaire.
— Aspect en rayons de miel (réticulum granulo-filamenteux).

Le stade de fibrose représenterait un stade évolutif ultime.

— Du point de vue anatomique, la lésion consiste en un tissu de granulation, parsemé de cellules spumeuses chargées de lipides, qui envahit les alvéoles pulmonaires.

Les lésions cutanées peuvent prendre des aspects variés (papules, éruption pustulo-hémorragique, parfois purpura vrai).

Le foie et la rate peuvent être hypertrophiés, surtout lors de la phase terminale de l'affection. L'augmentation de volume reste modérée. Ces organes sont fermes, lisses à la palpation. Des adénopathies peuvent aussi apparaître.

b) *SIGNES BIOLOGIQUES.*

* La vitesse de sédimentation globulaire est accélérée.
* L'hémogramme ne constitue pas par ses modifications un critère spécifique de la maladie.
* L'anémie est fréquente, peu intense, apparaissant en fin d'évolution.
* La leucocytose à polynucléaire l'accompagne en général.
* Les taux du cholestérol sanguin et des lipides sont en général augmentés. Une hypercholestérolémie à 3-4 g/l. est banale, mais elle est très inconstante. Avery (5), sur 29 observations de maladie de Hand-Schuller-Christian, n'observe que trois hypercholestérolémies.
* La glycémie est normale.
* Les hémocultures sont négatives.

c) *ANATOMIE - PATHOLOGIE.*

Le tissu granulomateux se forme entre la dure-mère et la voûte du crâne, ou bien à la face externe de la voûte qui, érodée, se creuse de lacunes. L'os est remplacé par une membrane mince. La dure-mère peut être envahie, mais rarement l'infiltration va plus avant; les atteintes du cerveau sont rarissimes.

Ce tissu granulomateux va proliférer à la base du crâne et léser l'appareil diencéphalo-hypophysaire. Il se développe aussi vers les espaces rétro-orbitaires, repoussant en avant les globes oculaires.

Macroscopiquement, le tissu pathologique est jaune ou piqueté de brun. Il est de consistance molle.

Microscopiquement, l'affection est caractérisée par la présence de cellules spumeuses. Ce sont des cellules de 25 à 30 µ ayant un petit noyau, parfois multinuclées. Elles sont arrondies ou polygonales. Leur cytoplasme est chargé de lipoïdes. Il apparaît granuleux. Il contient des gouttelettes lipidiques bi-réfringentes au microscope polarisateur. Ces inclusions sont colorées par le Soudan III, l'acide osmique.

Cependant, la cellule spumeuse n'est pas spécifique de la maladie et peut être rencontrée dans d'autres affections.

Les auteurs se sont attachés à décrire l'évolution histologique de l'affection en plusieurs phases.

1° Prolifération réticulo-histiocytaire sans surcharge lipidique, avec, parfois, présence de cellules éosinophiles.

2° Phases de granulamotose.

3° Phase de xanthomatose.

4° Phase de fibrose.

Sanchez-Lucas (117) isole trois stades distincts dans le développement des lésions craniennes.

1° *Des foyers florides :* Le tissu pathologique est en pleine formation. Dans les espaces médullaires de la diploée, la moëlle osseuse est remplacée par un tissu de granulation, dans lequel on retrouve un petit nombre d'éosinophiles et des cellules spumeuses.

On note par endroit une disparition et une décalcification de la substance osseuse, mais celles-ci ne sont pas dûes aux cellules spumeuses, car en de nombreux points ces dernières manquent dans les géodes.

2° *Des foyers nécrotiques :* Par endroit, la substance osseuse disparaît totalement et à ce niveau on constate la nécrose du tissu de granulation. L'aspect de cette nécrose est celle d'une calcification. Dans ces zones, on rencontre des cellules géantes, mais pas de graisse.

3° *Des foyers de fibrose cicatricielle :* Dans les territoires de destruction osseuse, le tissu de granulation a été remplacé par un tissu conjonctif, riche en fibres ou faisceaux denses de collagène. La fibrose tend à encapsuler le tissu de granulation ou les amas de cellules spumeuses.

De ceci, on peut tirer trois conclusions importantes (Sanchez-Lucas) :

1° Le tissu de granulation n'apparaît pas comme la conséquence d'un dépôt local de lipoïdes.

2° La destruction du tissu osseux est commandée par le tissu de granulation.

3° Les lipoïdes peuvent se déposer dans les tissus, sans provoquer le développement d'un tissu de granulation.

d) *EVOLUTION.*

Elle est variable.

— soit mort par extension des lésions et atteinte d'organes vitaux;

— soit guérison spontanée ou par traitement. Elle représente 1/3 des cas environ. Cependant, des séquelles persistent :

  — Les malades porteurs d'un diabète insipide le gardent.

  — Un retard staturo-pondéral est fréquent.

III. – LE GRANULOME EOSINOPHILE.

— Si on le rencontre à tous les âges, il est plus fréquent chez le jeune, plus rare chez le nourrisson.

Pour Mac Gavran (85), qui rapporte 28 cas, l'âge moyen est de 13,3 ans. Le plus grand nombre d'observations se situe entre 6 et 10 ans.

Sbarbaro (118), qui publie 50 observations, trouve 34% des cas avant 4 ans, 74% avant 20 ans.

— Les deux sexes sont également intéressés. Peut-être l'affection est-elle légèrement plus banale chez le garçon. Sbarbaro présente une proportion de 3 garçons pour une fille.

Il siège avec une égale fréquence sur les os longs et plats en-dessous de 20 ans. Une électivité pour les os plats apparaît au-delà de 20 ans.

— Otani (102) pensait que le traumatisme jouait un rôle dans le déclenchement de l'affection; sa valeur n'est actuellement pas reconnue.

SYMPTOMATOLOGIE.

— *Circonstances de découverte :*

— Il peut être latent. Hamilton-Barner-Kennedy (65) décrivent un cas retrouvé à l'autopsie d'une femme âgée.

— Il peut être révélé par un examen systématique.

— Les fractures pathologiques révélant l'affection sont rares.

— Dans 90% des cas environ, ce sont des phénomènes douloureux qui attirent l'attention sur une pièce osseuse. Ces douleurs sont variables en type, en intensité et en durée. Elles n'ont aucun rapport avec l'importance de la lésion osseuse. Elles présentent souvent une recrudescence nocturne. Cette douleur peut n'apparaître qu'aux mouvements, à la marche par exemple, responsable alors d'une boiterie. Knighton insiste sur la céphalée lors des localisations craniennes.

— Dans 8 à 10% des cas, le granulome éosinophile entraîne la constitution d'une tuméfaction. Celle-ci est plus ou moins évidente, suivant la situation de l'os atteint. Les granulomes éosinophiliques du crâne donnent une tuméfaction typique. Celle-ci ne présente aucun caractère inflammatoire ; elle est molle, fluctuante. La palpation permet de retrouver la lésion osseuse sous-jacente.

L'atteinte osseuse que l'on croyait unique (granulome solitaire des os) peut être en réalité multiple et intéresser des os très différents. Un examen systématique de tout le squelette doit être fait lorsqu'on est en présence d'une destruction osseuse évoquant un granulome éosinophile.

— En cas d'atteinte vertébrale, c'est par une déformation et un trouble de la statique que l'affection peut se manifester. On n'a jamais observé de signes neurologiques.

— *Signes Généraux.*

Le granulome éosinophile évolue sans atteinte de l'état général; plusieurs fois cependant, on a retrouvé une fièvre au long cours, mais celle-ci est toujours modérée (38°), Engelbrecht (37).

— Le granulome éosinophile dans sa forme pure n'est accompagné d'aucune lésion viscérale. En réalité, il peut se manifester par des atteintes cutanées ou viscérales multiples et diverses. Nous reverrons ce problème, qui permet d'évoquer toutes les formes de transition avec la maladie de Hand-Schuller-Christian.

ASPECTS RADIOGRAPHIQUES.

Les lésions osseuses peuvent siéger sur n'importe quel os et simuler de nombreuses affections osseuses (tumeurs bénignes et malignes, ostéodystrophies). Unique en général, le granulome éosinophile peut être multiple.

Il réalise une perte de substance osseuse, un foyer d'ostéolyse traduit radiologiquement par une image lacunaire.

Layani et Aschkenazy (76) insistent sur le fait qu'au début l'os prend l'aspect d'une porose tachetée, d'une raréfaction osseuse grillagée, d'une aire de transparence limitée. Pour eux, la réaction périostée, si elle existe, est toujours discrète.

Léger et ses collaborateurs pensent que « le début des « lésions se fait au centre de l'os, puis celles-ci s'étendent

« vers la périphérie en mordant sur la corticale. Plus « tard, on peut assister à la rupture de la corticale ». — En général, cependant, se produit une réaction périostée qui ne permet pas celle-ci.

— Au niveau des os plats, et plus particulièrement de la voûte cranienne, les lacunes sont typiques, taillées à l'emporte-pièce, à contours nets, déchiquetés, en ligne brisée.

— Fèvre (38) décrit les lésions fémorales qui sont, pour lui, diaphysaires et très rarement épiphysaires. (Sbarbaro (118) n'a jamais observé de localisation épiphysaire).

« Il s'agit d'une lésion débutant dans le canal médul- « laire attaquant l'os et donnant un aspect lacunaire; « cette destruction s'accompagne d'une réaction osseuse, « d'hyperostose de la corticale, d'une véritable néoforma- « tion corticale, avec condensation osseuse. Mais cet « ensemble destructif et constructif n'a rien d'anarchique, « ce qui le différencie des tumeurs malignes ». Voici décrites les lésions au début.

Plus en avant dans l'évolution, la lésion se présente comme une zone d'ostéolyse diaphysaire limitée par une néo-corticale osseuse. Elle peut prendre aussi un aspect « d'os en dentelles avec trous multiples taillés à l'emporte- « pièce ».

Fèvre (38) insiste sur les images en fourche tripode rencontrées au niveau de la clavicule.

— Le rocher, le maxillaire peuvent être atteints.

— L'atteinte de l'aile iliaque donne une image d'aspect mûriforme.

— Le péroné et les côtes, lorsqu'ils sont atteints, présentent un aspect soufflé et se fracturent avec facilité.

— Pouyanne (107) insiste sur l'atteinte vertébrale donnant une image radiologique de « vertèbra plana » : aplatissement du corps vertébral et conservation des disques.

— Le granulome éosinophile des os de la main et du pied est exceptionnel.

En conclusion, nous devons souligner le fait que les images radiologiques du granulome éosinophile ne sont pas pathognomoniques. Elles réalisent une perte de substance osseuse dont la nature ne peut être affirmée que par la ponction biopsie ou par l'aspect macroscopique et microscopique de la lésion lors de l'intervention.

EXAMENS BIOLOGIQUES.

— La vitesse de sédimentation globulaire est parfois accélérée, mais rarement.

— L'Hémogramme révèle parfois une leucocytose modérée. Une éosinophilie entre 5 et 7% est fréquente. Elle n'est pas toujours retrouvée. On sait, par ailleurs, qu'elle n'est pas exceptionnelle chez l'enfant, surtout s'il existe une parasitose.

— Le Myélogramme peut montrer l'existence de nombreux myélocytes et polynucléaires éosinophiles.

— Le taux du cholestérol est normal, parfois légèrement augmenté, ainsi que celui des lipides totaux.

— Le taux du calcium est normal, le bilan phosphocalcique aussi. Mac Gavran (85), sur 28 cas, a retrouvé une fois un taux de phosphatases alcalines élevé.

ANATOMO-PATHOLOGIE.

Macroscopiquement : La lacune osseuse est comblée au début : par un tissu rouge très vascularisé, de consistance molle; plus tard : par un tissu jaunâtre qui durcit progressivement et s'ossifie.

Enfin, une régénération osseuse quasi-totale apparaît.

La connaissance des aspects macroscopiques du granulome éosinophile permet d'orienter le diagnostic peropératoire. Seul, le xanthome osseux, affection voisine, peut poser un problème de diagnostic. L'élimination du dia-

gnostic de tumeur maligne permet ainsi le curetage de la lésion et prévient une intervention d'amputation.

Microscopiquement : Il s'agit d'un tissu granulomateux.

Otani et Ehrlich (102) y ont isolé :

a) de grosses cellules pâles, ou histiocytes, à cytoplasme spumeux. Cet aspect étant dû à des inclusions lipidiques;

b) des polynucléaires éosinophiles, parfois des myélocytes éosinophiles;

c) des cellules géantes multinuclées, qui ressemblent à des ostéoclastes;

d) des produits de destruction nécrotiques abondants au centre de la lésion;

e) des produits de réparation osseuse à la périphérie.

De toute manière, il existe un remaniement permanent des lésions osseuses, qui évoluent très rapidement. Cependant, on retrouve les différentes phases de l'évolution histologique adoptée pour les Histiocytoses X après les travaux de Engelbreth-Holm (37).

— Prolifération hyperplasique des éléments réticulo-histiocytaires, avec présence d'éosinophiles.

— Granulomatose.

— Xanthomatose.

— Fibrose de guérison; la structure normale de l'os se rétablit.

La guérison du granulome éosinophile se fait le plus souvent sans passer par l'état de xanthomatose (Jaffe et Lichtenstein (70).

En réalité, ce cadre semble strict. — Leclerc et Cabanne (77) supposent « que le granulome se présente « au même moment sous des modalités dissemblables en « des points différents d'une même localisation et que dans « un même foyer osseux, il est simultanément, ici, histio-

« cytaire, là éosinophilique et ailleurs xanthélasmeux ou « plasmocytaire. C'est donc très probablement sous le « signe de polymorphisme dans le temps et dans l'espace « que le granulome éosinophile évolue ».

FORMES CLINIQUES : La conception du granulome éosinophile solitaire s'est enrichie :

— Les localisations sont souvent multiples.
— Il existe des formes de granulome éosinophile avec atteintes viscérales.

Nous ne les envisagerons pas ici, car, d'une part, nous voulons seulement insister sur la forme typique du granulome éosinophile; et, d'autre part, ces formes viscérales font la transition avec la maladie de Hand-Schuller-Christian.

— Nous les étudierons donc dans le chapitre des formes dites « intermédiaires ».

EVOLUTION : Le pronostic d'un granulome éosinophile isolé est toujours bon.

Cette affection guérit soit par traitement, soit spontanément après quelques mois à un an d'évolution. Ceci a fait préconiser à Salazar de Sousa (115) l'abstention thérapeutique. Elle n'est toutefois pas conseillée.

Il faut, cependant, noter l'évolution par poussées et la tendance récidivante du granulome éosinophile en cas de lésions pluricentriques.

IV. - FORMES DITES « INTERMEDIAIRES ».

« Ranger un cas clinique dans une catégorie donnée est « vain, inutile, souvent impossible, ceci parce que formes « typiques et formes intermédiaires sont des aspects clini- « ques, voire évolutifs d'une même entité nosologique » [Graveleau (56)].

En effet, étudier les formes intermédiaires de ces affections équivaut à ouvrir le débat entre les partisans du regroupement des trois maladies sous le terme de Histiocytose X et entre les partisans de la diversité de ces affections. Nous nous garderons bien d'intervenir dans cette discussion, nous contentant d'exposer les arguments des uns et des autres.

Les auteurs partisans de l'unité de ces affections s'appuient sur :

— L'existence de ces formes cliniques de transition.

— L'identité des modifications histologiques et biologiques.

Nous étudierons successivement ces deux chapitres en nous référant, chaque fois, à différents auteurs.

1° *FORMES CLINIQUES DE TRANSITION.*

A) *Passage de la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN à la maladie de LETTERER-SIWE, et réciproquement.*

* Wallace, en 1949 (144), après avoir repris l'historique des trois affections, conclue son article en affirmant que la maladie de Letterer-Siwe, normalement aiguë chez le nourrisson, peut prendre un aspect subaigu, particulièrement chez un enfant plus grand et ressembler alors à la maladie de Hand-Schüller-Christian.

A chaque phase de son évolution, la maladie de Hand-Schüller-Christian peut prendre un caractère aigu conduisant rapidement le malade à la mort.

* Veslot, en 1951 (141), emprunte une observation à Ponseti. Il s'agit d'un enfant qui présentait :

— Une hépato-splénomégalie, une polymicroadénopathie.

— Une anémie, un purpura, tous signes de maladie de Letterer-Siwe.

Mais aussi :

— Un diabète insipide, une hypercholestérolémie, une hyperlipémie qui évoquent alors la maladie de Hand-Schüller-Christian.

— Pour Veslot, granulome éosinophile solitaire des os, granulome multiple, maladie de Hand-Schüller-Christian, maladie de Letterer-Siwe réalisent une progression si continue que la réunion de ces affections paraît parfaitement légitime.

* Denys et Hallet, en 1960 (31), publient l'observation d'un enfant qui pose un problème de diagnostic entre maladie de Letterer-Siwe et de Hand-Schüller-Christian.

En faveur de la maladie de Letterer-Siwe :

Début à l'âge de 9 mois.
Adénopathies importantes.
Anémie et Leucopénie.

En faveur de la maladie de Hand-Schüller-Christian :

Lésions osseuses.
Xanthomes cutanés.
Exophtalmie bilatérale.

En faveur d'une forme de transition :

Température élevée, puis nulle.
Splénomégalie variable.
Evolution torpide.
Accentuation de la prolifération histiocytaire à certains endroits, régression à d'autres.

« Ainsi, ce cas se présente pour le Radiologue comme une maladie de Hand-Schüller-Christian typique; pour le pédiatre, comme une forme de passage; pour l'histologiste, comme une maladie de Letterer-Siwe, dont certaines particularités rappelleraient la xanthomatose de Hand-Schüller-Christian et d'autres le granulome éosinophile ».

B) *Passage de la maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN au granulome éosinophile, et réciproquement.*

* Curtis et Cawley, en 1947 (30), publient une observation associant :

— Une lésion osseuse de la 2e côte droite et de la crête iliaque gauche. L'histologie montre qu'il s'agit d'un granulome éosinophile.

— Des lésions cutanées, type Hand-Schüller-Christian.

* Ponseti, en 1948 (106), décrit dans sa 4e observation un granulome éosinophile à localisations multiples (dont un diabète insipide) évoquant une maladie de Hand-Schüller-Christian.

* Salazar de Sousa, en 1951 (115), reprend différentes publications :

— Celle de Loves et Faschena, qui ont observé l'apparition d'un diabète insipide et d'une exophtalmie, quatre ans après la constatation d'un granulome éosinophile du maxillaire.

— Celle de Garraham, qui a présenté un cas presque similaire.

* Kaplan, en 1952 (71), pense que les formes de passage entre granulome éosinophile et maladie de Hand-Schüller-Christian sont constituées par les :

— maladies de Hand-Schüller-Christian curables sans grandes lésions lipidiques;

— granulomes éosinophiles, avec infiltration xanthomateuse, diabète insipide ou exophtalmie évoluant par poussées successives et régressives.

* Siguier (126) a récemment étudié l'association diabète insipide-granulome éosinophile à propos d'une observation. Il retrouve cette association dans 27 cas déjà publiés.

Chaque fois qu'un granulome éosinophile s'accompagne d'une autre localisation osseuse ou d'une atteinte viscérale,

se pose le problème du diagnostic de la maladie de Hand-Schüller-Christian. En effet, toutes les localisations viscérales d'un granulome éosinophile sont identiques à celle de la maladie de Hand-Schüller-Christian. Parfois, l'histologie permettra de différencier les deux affections.

C) *Passage du GRANULOME EOSINOPHILE à la maladie de LETTERER-SIWE.*

* Jaffe et Lichtenstein (70), en 1944, ont observé un enfant de 10 mois qui présentait un granulome éosinophile. Celui-ci évoluait en quelques mois en une maladie de Letterer-Siwe.

Cependant, de nombreux auteurs nient ces formes de transition.

* Mac Gavran (85) n'en a jamais rencontré. Il attribue celles-ci à des insuffisances d'examen ou à des observations de malades qui n'ont pu être suivis suffisamment longtemps.

Il donne en exemple Otani et Avery qui n'ont pas cité de formes de transition.

* Salazar de Sousa (115) pense que toutes les formes de transition qu'il a relevé ne sont pas convaincantes. Il ne s'agissait pas de maladie de Schüller-Christian, mais de granulome éosinophile à localisation extra-squelettique.

* Il paraît impossible à Kaplan et à de nombreux auteurs de rapprocher granulome éosinophile et maladie de Letterer-Siwe, car il n'y a cliniquement aucune commune mesure entre une affection spontanément curable et une réticulose maligne vite mortelle.

* Mottura (93), enfin, pense que si la maladie de Letterer-Siwe rentre bien dans le cadre des réticuloses malignes, il n'en est pas de même du granulome éosinophile qui n'est pas une affection généralisée ni irréversible.

2° *IDENTITÉ DES MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES.*

Au risque de nous répéter, nous rappellerons une fois de plus les particularités histologiques qui ont permis de rapprocher les trois affections dans le cadre des Histiocytes X.

C'est ainsi que :

* Salazar de Sousa reprend les travaux de Holm Teilum (37), Mallory (86) et Tannhauser (134), qui classent l'évolution histologique en 4 phases :

Phase de prolifération histiocytaire.
— Phase de granulomatose.
- Phase de xanthomatose.
- Phase de guérison par fibrose.

La maladie de Letterer-Siwe évolue sur un mode aigu; le malade meurt avant la phase de granulomatose.

Le granulome éosinophile évolue le plus souvent vers la fibrose, sautant la phase de xanthomatose.

La maladie de Hand-Schüller-Christian suit tous les stades histologiques et réalise bien la forme moyenne entre ces différentes maladies.

* Cathala et Auzepy (18) signalent en 1952, après d'autres auteurs, l'existence de cellules spumeuses, type Schüller-Christian, dans un granulome éosinophile authentique. Ils décrivent aussi la présence de cellules spumeuses et d'une réaction éosinophilique dans les lacunes osseuses d'une maladie de Letterer-Siwe d'allure subaiguë.

* Chaptal et Cazal (25) en 1951 insistent sur :

— *a)* la coexistence fréquente chez le même malade de lésions histologiques propres à chacune des trois maladies, et ceci avec : Pinkus, Flozi, Fraser;

— *b)* la succession observée à plusieurs reprises chez le même malade de lésions histologiques propres à chacune des trois maladies. (Lichtenstein, Versiani).

* De Sèze (125) écrit que les ressemblances histologiques sont multiples.

Maladie de Letterer-Siwe d'une part, granulome éosinophile de l'autre, ont les caractéristiques histologiques d'une maladie de Schüller-Christian au début. En outre, ces deux affections peuvent présenter des cellules spumeuses.

* Enfin, la plupart des auteurs actuellement [Mac Gavran, Sbarbaro (118)] sont unanimes sur les similitudes des lésions histologiques des trois maladies.

Cependant, plusieurs auteurs ont rejeté ces théories.

* Siwe (128), en 1949, discutait les formes de transition; pour lui, l'histologie était très différente entre :

— *a)* la prolifération diffuse, envahissante, des grandes cellules claires de type réticulaire d'une réticulose aiguë;

— *b)* et la réticulo-endothélio-granulomatose à éosinophiles de la maladie de Hand-Schüller-Christian et du granulome éosinophile.

* Kaplan (71), en 1952, pense qu'il est plus satisfaisant de rapprocher histologiquement la maladie de Letterer-Siwe des autres réticuloses histio-monocytaires aiguës malignes que du granulome éosinophile et de la maladie de Hand-Schüller-Christian.

Il insiste sur l'étroitesse de réponse du système réticulo-endothélial à de multiples agressions et croit qu'une histologie voisine ne suffit pas à classer ensemble des affections très différentes cliniquement et, peut-être, d'étiologie variée.

* Sacrez-Fruhling présentent une observation où le diagnostic entre maladie de Letterer-Siwe et de Hand-Schüller-Christian n'avait pu être fait que par l'examen anatomique d'une biopsie ganglionnaire :

« Dans la maladie de Letterer-Siwe, il n'y a pas de destruction du squelette réticulien de l'organe intéressé. Il en est de même dans la maladie de Hand-Schüller-Christian au début; ensuite, ce squelette réticulien est détruit.

La première affection s'accompagne de lésions cellulaires diffuses mais pures; la deuxième s'accompagne, en outre, de lésions de nécrose et de sclérose, ainsi que de cellules à inclusions cholestériniques ».

* Mottura pense que la « prolifération histiocytaire, c'est-à-dire l'identité dans un certain mode réactionnel, ne signifie pas identité de cause ». Pour lui, le granulome éosinophile isolé est bien différent d'une maladie réticulosique.

Les signes biologiques, comme nous l'avons déjà vu, ne sont pas spécifiques. Cependant, on peut constater une hypercholestérolémie et une hyperlipémie dans les trois affections, ce qui ne fait qu'augmenter les ressemblances entre ces trois maladies.

EN CONCLUSION, nous reprendrons les idées émises par Sbarbaro d'une part et Siguier de l'autre.

Sbarbaro (118) écrit qu'il existe une identité complète entre les lésions observées au cours du granulome éosinophile isolé ou multiple, de la maladie de Schüller-Christian et de Letterer-Siwe sur le plan histologique. L'aspect clinique et l'évolution surtout opposent granulome éosinophile solitaire et maladie de Letterer-Siwe. Par ailleurs, on doit considérer le granulome éosinophile multiple comme une entité différente apparaissant comme un précurseur de la maladie de Hand-Schüller-Christian.

Siguier (126) se demande « si l'expression histologique du granulome éosinophile ne recouvre pas plusieurs maladies d'aspect clinique et d'évolution différents ».

AU TOTAL, on peut dire qu'il y a suffisamment d'analogies entre maladie de Letterer-Siwe maladie de Hand-Schüller-Christian et granulome éosinophile, pour considérer comme logique leur réunion dans le même cadre des Histiocytoses X.

Cependant, on doit poser le problème de la dualité du granulome éosinophile :

— L'un, toujours osseux, solitaire, de pronostic favorable, ne rentrant pas dans le cadre propre des réticuloses malignes, ni même peut-être dans celui des Histiocytoses X. On peut rattacher à ce granulome le granulome éosinophile de la peau, tel que l'a décrit Nanta (94). En effet, Nanta (en désaccord avec les auteurs américains) pense que granulomes éosinophiles cutanés et osseux appartiennent à la même entité pathologique, puisqu'on a pu observer des granulomes cutanés s'accompagnant de manifestations osseuses (tel le granulome maxillo-facial de la thèse de Charouleau).

Ils sont faits d'une prolifération éosinophilique avec présence d'histiocytes normaux.

— L'autre, multiple, pouvant s'accompagner de lésions viscérales et même cutanées, faisant « transition » avec la maladie de Hand-Schüller-Christian. Histologiquement, on constate une prolifération d'histiocytes qui sont jeunes, parfois anormaux, et se chargent de lipides.

Enfin, on peut rattacher au cadre de ces granulomes éosinophiles les xanthomes osseux localisés qui donnent des lésions très voisines.

CHAPITRE VI

ETIOLOGIE

Sexe : L'affection semble plus fréquente chez les garçons. Graveleau cite 72 garçons pour 58 filles (56).

Sbarbaro rapporte 50 observations de granulome éosinophile; les proportions sont de 3 garçons pour une fille (118).

Il semble donc qu'il y ait deux à trois fois plus de garçons atteints que de filles.

Race : La statistique d'Avery (5), portant sur 40 cas, intéresse 37 Blancs et 3 Noirs.

Graveleau (56) présente 3 malades de race asiatique.

Bien que la plupart des travaux portent essentiellement sur la race blanche, il semble que tous les groupes ethniques puissent être intéressés par cette maladie.

Age : L'âge de survenue de l'affection est très variable, mais elle prédomine chez l'enfant.

Avery (5) remarque les faits suivants :

— la maladie de Letterer-Siwe se voit chez le nourrisson seulement;

— la maladie de Hand-Schuller-Christian est plus fréquente entre la 2e et la 5e année de la vie;

— le Granulome éosinophile survient à n'importe quel âge, plus souvent chez l'enfant. — Sur les 28 malades cités par Mac Gavran (85), 15 ont entre 6 et 10 ans.

Cependant, ces conditions ne sont pas absolues; ainsi, Boulenger (17) présente une observation authentifiée plus tard comme une maladie de Letterer-Siwe, chez un enfant de 4 ans.

La maladie de Hand-Schuller-Christian peut survenir chez le nourrisson : Rovland (111), Thannhauser (134), Avery (5).

Toutefois, les statistiques jouent en leur faveur :

— Sur les 148 cas colligés par Graveleau, 73 surviennent avant l'âge de 2 ans (G. E. - L. S. - H. S. C.).
— Obermann présente 40 observations, dont 19 ont moins de 2 ans (99).
— Si l'on reprend la statistique d'Avery, on met ainsi en évidence les âges de prédilection de chacune des trois formes cliniques types des Histiocytoses X.

AVERY	Total	0 à 1 an	1 à 2 ans	2 à 5 ans	Apr. 5 ans
Letterer-Siwe.	2	2			
H. S. C.	29	6	4	8	11
Granulome éosinophile ...	9			2	7

Le Pronostic de l'affection est fonction de l'âge. Plus l'enfant est jeune, plus le pronostic est grave. Les formes aiguës et malignes semblent être l'apanage du nourrisson et de la première enfance, les formes bénignes celles de l'adulte.

Cependant, l'origine de l'affection reste encore inconnue. On peut affirmer que la syphylis et la tuberculose n'ont aucun rôle à jouer dans l'apparition d'une Histiocytose X (nous avons vu comment Hand rapportait son observation à la tuberculose).

Avec de nombreux auteurs, nous insisterons dans la recherche étiologique sur trois points :

— l'importance du traumatisme,
une éventuelle étiologie infectieuse,
— une possible maladie familiale.

Le traumatisme :

Otani (102), le premier, a souligné l'importance du traumatisme dans l'apparition du granulome éosinophile. De même, Cathala et Auzepy (18) ont montré la fréquence avec laquelle le traumatisme est retrouvé avant l'apparition d'un granulome éosinophile.

Mais le traumatisme est un fait extrêmement banal chez l'enfant. Il n'est pas toujours retrouvé. A l'heure actuelle, on ne lui accorde plus de signification étiologique. Il est intéressant lorsqu'il révèle l'affection.

Maladie infectieuse ?

Leclerc et Cabanne (77) rapportent une observation de granulome éosinophile fémoral survenant un an après une suppuration de la région pré-rotulienne.

Par ailleurs, l'existence de réactions granulomateuses au cours de certaines infections, telles que la tuberculose font penser à la possibilité d'une étiologie infectieuse pour le granulome des réticuloses.

L'identité des coupes histologiques de certaines réticuloses infectieuses ou réticulopathies posent le problème d'une étiologie bactérienne ou virale (Jaffe et Lichtenstein).

Cependant, jamais aucun germe banal ni aucun virus n'ont été retrouvés aux différents examens bactériologiques pratiqués.

De même, aucun facteur carentiel physico-chimique ne semble être à l'origine de l'affection.

Layani (75) a émis l'hypothèse d'une réaction hyperergique tissulaire, mais celle-ci n'a jamais été retrouvée.

Maladie familiale héréditaire ?

Il semble bien que cette affection soit acquise; cependant, elle peut survenir dès la naissance.

— Batson cite deux cas (7).

— Sacrez-Fruhling-Heumann et Cahn rapportent une forme congénitale de la localisation cutanée et hématologique, entraînant la mort en quelques jours (113).

— Fontan-Verger et Léger décrivent l'observation d'un prématuré de 7 mois présentant une réticulose congénitale qui entraîne la mort (42).

Elle a été observée chez des jumeaux [Bernheim et Mouriquaud-Lausecker (74)], dans des fratries [Batson (7) - Bass (6)].

On doit retenir la possibilité de cas familiaux, mais on ne peut savoir encore s'il s'agit d'une maladie familiale, héréditaire.

En conclusion, il faut insister sur le fait qu'aucun facteur positif ne peut être retenu quant à l'étiologie du G. E. des maladies de Letterer-Siwe et Hand-Schuller-Christian.

Lichtenstein a proposé le terme de « X » pour bien en souligner l'inconnue et cet auteur essaie ainsi d'orienter les travaux modernes vers la recherche de cette étiologie.

A notre connaissance, il n'a pas été fait de recherches génétiques (Cariotype) dans les réticuloses. Au même titre que pour les leucoses, ces recherches pourraient peut-être montrer des anomalies chromosomiques.

CHAPITRE VII

DIAGNOSTIC ET CADRE NOSOLOGIQUE

On ne peut dissocier l'étude du diagnostic différentiel de celle du cadre nosologique des Histiocytoses. En effet, les ressemblances cliniques et histologiques, l'existence des formes de « transition » entre les réticuloses et certaines autres affections, telles que les leucoses, les sarcomatoses, obligent à envisager un cadre nosologique si l'on veut essayer de faire un diagnostic devant un tableau clinique et biologique d'Hystiocytose.

Nous envisagerons successivement :

— le diagnostic des principaux signes d'appel des Hiscytoses X;

— le diagnostic des syndrômes cliniques des Histiocytoses X par rapport aux affections voisines, en en précisant la nosologie.

1° *DIAGNOSTIC DES SIGNES CLINIQUES.*

L'apparition d'une fièvre pose le problème d'une température au long cours. On sait combien ce symptôme est fréquent chez l'enfant et en particulier chez le nourrisson.

Après avoir éliminé une cause infectieuse banale, la persistance, la variabilité de cette fièvre devront faire craindre une affection plus sévère et en particulier une hémopathie. Ce n'est que lors de l'apparition d'une lésion cutanée ou viscérale que le diagnostic pourra être affirmé.

*
* *

a) — Un *Eczéma séborrhéique* est extrêmement banal chez le nourrisson. Sa persistance doit faire soupçonner une étiologie sous-jacente plus sévère et, en particulier, une affection sanguine.

b) — Un *Purpura* est plus évocateur d'un trouble de la crase sanguine ou d'une hémopathie que d'une histiocytose. Celle-ci en est une cause exceptionnelle.

c) — L'existence d'une *éruption maculo-papuleuse* pose de nombreux problèmes diagnostic.

Les manifestations cutanées des leucoses sont multiples et d'un extrême polymorphisme (érythèmes — erythrodermies — tumeurs — leucémides — urticaires — bulles).

Les lésions cutanées des granulomatoses sont, elles aussi, de type variable. Elles sont en général prurigineuses, à la différence des lésions réticulosiques et histiocytosiques.

Le diagnostic différentiel entre les hématodermies, leucosiques, granulomateuses et réticulosiques, est fait en dehors du contexte clinique par les biopsies et frottis cutanés.

*
* *

La constatation, chez l'enfant, d'une lacune osseuse douloureuse et isolée fait craindre une affection maligne. L'Ostéosarcome en est la cause la plus fréquente. En effet, comme nous l'avons vu, l'image radiologique du granulome éosinophile n'a rien de pathognomonique et ressemble aux images que donne un grand nombre d'affections.

Nous citerons essentiellement :

1° *Les causes inflammatoires :* Les géodes tuberculeuses et syphilitiques, bien que représentant un diagnostic classique, sont exceptionnelles.

L'ostéomyélite chronique est de diagnostic parfois difficile. Elle est douloureuse, donne une image irrégulière diaphysaire, à réaction périostique intense.

A l'inverse du granulome éosinophile, elle ne donne pas de localisations craniennes, ou exceptionnellement.

2° *LES PROCESSUS DYSTROPHIQUES.*

— *Le Kyste solitaire des os :* Il se traduit par une lésion métaphysaire, parfaitement limitée, sans réaction périostique.

— *La Tumeur à myéloplaxes* forme une lésion épiphysaire qui donne des images radiologiques de destruction osseuse pure sans ostéogénèse ni réaction périostique.

— *Les Xanthomes osseux :* Ce sont des processus exceptionnels résultant d'un trouble lipidique local. Ils s'accompagnent d'images radiologiques peu différentes du granulome éosinophile. Le diagnostic est fait par l'examen microscopique du tissu lésionnel. Cette affection pourrait se placer en intermédiaire entre les xanthomes en tant que troubles lipidiques et le granulome éosinophile, car elle donne la même lésion osseuse.

3° *LES PROCESSUS TUMORAUX.*

a) — Tumeurs bénignes :

Le chondrome des os longs se traduit par une image lacunaire ou polycyclique bien limitée. Le diagnostic ne pourra être fait que par la biopsie.

b) Tumeurs malignes :

L'Ostéosarcome entraîne des douleurs qui, d'abord sourdes, augmentent progressivement d'intensité, pour devenir permanentes et très pénibles. Tardivement, on retrouve une tumeur dure, ligneuse, faisant corps avec l'os.

L'ostéosarcome donne des images radiologiques à type de géode, en plage claire, aux contours peu précis, sans limitation bien définie.

Cette géode s'accompagne souvent d'une autre image d'infiltration avec rupture de la corticale, envahissement des parties molles (image en feu d'herbes) et réaction périostique.

Ainsi définies, les images de granulome éosinophile et d'ostéosarcome paraissent bien différentes les unes des autres. En réalité, elles sont rarement aussi typiques, et ce n'est parfois que la biopsie qui pourra confirmer une impression clinique.

— *La Tumeur d'Ewing :* Elle entraîne une zone de destruction osseuse qui souffle l'os. Elle est mal limitée et présente une réaction périostée typiquement en « bulbe d'oignon ».

Ainsi, trois affections donnent une image lacunaire isolée, faisant discuter le granulome éosinophile solitaire :

- Le Kyste des os.
- La Tumeur à Myéloplaxes.
- Le Sarcome Ostéolytique.

— Devant un granulome éosinophile à localisations osseuses, multiples, on doit penser :

— Aux tumeurs métastiques. Elles réalisent des lésions ostéolytiques mal limitées.

— Au Myélome multiple : Les lacunes n'ont pas de réaction ostéogénique périphérique. Le diagnostic est fait grâce aux examens biologiques qui montrent :

une globuline anormale,
une plasmocytose sanguine.

Ces deux précédentes affections sont exceptionnelles chez le nourrisson, très rares chez l'enfant.

Le granulome éosinophile doit être différencié enfin d'une ostéose parathyroïdienne qui entraîne des lésions diffuses à type de géode, mais avec des déformations osseuses et un trouble du métabolisme phospho-calcique.

Certaines formes de leucoses s'accompagnent dans leur évolution de productions tumorales qui sont parfois au premier plan du tableau clinique.

Ces lésions simulent, parfois de très près, les tuméfactions décelées dans la maladie de Hand-Schuller-Christian.

Ainsi, une tumeur de l'humérus (Guizetti),
une tumeur du maxillaire (Fèvre) ont été rapportées à une leucose.

Des formes précédentes, on peut rapprocher *le chlorome*.

Celle-ci associe des tumeurs multiples, sous-périostées, classiquement verdâtres, à un processus leucosique.

Ces tumeurs siègent au niveau du crâne et de la face. Elles sont formées de cellules leucopoïétiques indifférenciées : les leucoblastomes.

Cliniquement, ils associent :

— de volumineuses tumeurs craniennes, fermes au palper;
— une exophtalmie,
— une splénomégalie.

Mais, à la différence de la maladie de Hand-Schuller-Christian, un chlorome entraîne des troubles neurologiques.

L'Hémogramme et le Myélogramme révèlent une leucoblastose.

Le pronostic est rapidement mortel.

* * *

Les lésions pulmonaires de traduction uniquement radiologique, ne permettent pas de poser un diagnostic d'Histiocytose X. Cependant, leur constatation au cours d'une maladie de Letterer-Siwe par exemple, pose le problème d'une association pathologique.

— Une tuberculose miliaire aiguë peut, certes, donner des images radiologiques identiques, mais toujours dans un contexte clinique très différent, et la preuve de la tuberculose est relativement facile à faire.

— Une histoplasmose aiguë, une pneumonie intestitielle à Pneumocystis Carinii doivent être citées pour mémoire.

Sur le plan radiologique peuvent se discuter les formes pulmonaires pures de mucoviscidoses. Mais il existe surtout des signes fonctionnels importants et des épisodes de pneumopathie récidivants.

Le test à la sueur fait le diagnostic.

* * *

Plus difficile est le diagnostic d'un diabète insipide isolé. Celui-ci doit faire rechercher :

- un traumatisme cranien récent,
- une encéphalite,
- une maladie de Hand-Schuller-Christian et surtout une tumeur de la base du crâne ou une tumeur hypophysaire.

Le diagnostic ne peut être fait que par le contexte clinique, biologique, radiographique.

Voici, schématisés, les principaux diagnostics que posent l'apparition de signes pathologiques isolés. Ils sont en général, très difficiles à résoudre, moins encore cependant que la constatation d'une hépatomégalie, d'une splénomégalie, d'adénopathies ou même d'une otorrhée chronique.

Les sièges biologiques ne présentent aucun caractère spécifique qui puisse permettre la discussion d'un problème. Cependant, la constatation d'une hyperlipémie et d'une hypercholestérolémie doivent faire rechercher l'existence d'un trouble diathésique, d'une xanthomatose.

2° *DIAGNOSTIC DES SYNDROMES CLINIQUES ET CADRE NOSOLOGIQUE.*

Histiocytose X et Dyslipoïdose, ou Xanthomatose

Nous avons déjà vu les multiples rapports qui existent entre la maladie de Hand-Schuller-Christian et la maladie de Letterer-Siwe.

Actuellement, après les travaux de Wallgren (115), il semble que l'on ne puisse plus considérer la maladie de Hand-Schuller-Christian comme une xanthomatose.

En effet, les xanthomatoses résultent d'un trouble primitif du métabolisme. Or, dans la maladie de Hand-Schuller-Christian, il semble bien que ce soit le processus morbide qui entraîne secondairement un trouble du métabolisme lipidique avec dépôt de cholestérol à l'intérieur des cellules.

A l'appui de cette théorie, on peut avancer :

— l'existence d'une hypercholestérolémie inconstante dans la maladie de Hand-Schuller-Christian. — Inversement, dans les dyslipoïdoses, le taux sanguin des lipides intéressés par l'affection est toujours élevé;

— la constatation d'une hypercholestérolémie au cours des réticulo-histiocytoses réactionnelles;

— la précession de la prolifération réticulo-histiocytaire (d'origine inconnue) sur l'apparition du dépôt lipidique. Celui-ci peut être considéré comme un phénomène secondaire, spectaculaire, mais contingent.

— Enfin, rappelons que les cellules spumeuses chargées de cholestérol que l'on observe dans la maladie de Hand-Schuller-Christian, ne sont pas spécifiques. On les retrouve dans la maladie de Letterer-Siwe, et le granulome éosinophile, qui ne sont pas des xanthomatoses.

Il nous faut envisager cependant, dans le cadre du diagnostic différentiel de la maladie de Hand-Schuller-Christian, deux dyslépoïdoses :

— *La maladie de GAUCHER* : Elle a un caractère familial et social et n'atteint pas les ganglions.

Les signes osseux y sont inconstants, entraînant une décalcification diffuse, exceptionnellement, des lacunes.

La biopsie montre les cellules de Gaucher infiltrées de cérébrosides.

L'évolution est longue.

— *La maladie de NIEMANN-PICK :* Elle présente des signes communs avec la maladie de Letterer-Siwe et celle de Hand-Schuller-Christian :

— Elle survient dans les 18 premiers mois de la vie;

— Elle s'accompagne d'hépatosplénomégalie,
d'adénopathies,
de troubles pulmonaires;

— Elle est rapidement fatale.

— Enfin, elle s'accompagne d'une prolifération réticulaire avec présence de cellules spumeuses riches en lécithines baptisées cellules de Pick.

Cependant, la maladie de Niemann-Pick est une maladie familiale, atteignant le sexe féminin. C'est une dyslépoïdose à cérébrosides qui s'accompagne de signes rénaux et neurologiques. Ces caractères permettent de faire le diagnostic entre une maladie de Niemann-Pick et de Hand-Schuller-Christian.

Enfin, sur le plan dermatologique pur, les lésions cutanées des Histiocytoses X sont décrites dans le cadre des xanthomatoses cutanées et plus particplièrement dans celui des xanthomatoses normocholestérolémiques et disséminées (Bazex-Récipé, 1962).

Mais ces lésions cutanées des Histiocytoses X ont des caractères bien particuliers (prolifération histiocytaire, éosinophilique, réticulaire, présence de quelques cellules à type xanthomateux).

Ainsi, les Histiocytoses X, et plus particulièrement la maladie de Hand-Schuller-Christian, n'appartiennent plus au cadre des dyslipoïdoses ou xanthomatoses.

Histiocytose X et Leucose

La maladie d'Abt-Letterer-Siwe chez le nourrisson réalise un tableau très voisin, cliniquement, d'une leucose aiguë.

La leucose aiguë du nourrisson associe :

— une atteinte majeure de l'état général :

Anorexie — Vomissements.
Chute pondérale.

Pâleur.
Fièvre désarticulée.

— des hémorragies cutanées, sous-cutanées, viscérales, rétiniennes;
— des manifestations cutanées à type de nodules ecchymotiques;
— une hépato-splénomégalie;
— une polymicro-adénopathie;
— une anémie avec hyperleucocytose et « leucoblastose sanguine ». Cette affection est toujours mortelle en quelques mois.

Le diagnostic entre leucose aiguë et maladie de Letterer-Siwe est difficile cliniquement, d'autant plus que les premiers symptômes d'une leucose aiguë sont très variables. Cependant, la présence de leucoblastes dans le sang et la moëlle est caractéristique de cette dernière maladie.

Il se pose ici le problème nosologique de l'existence de la leucémie à monocytes.

— Dans la réticulose histio-monocytaire aiguë, il y a une atteinte maligne diffuse des éléments du tissu réticulo-endothélial.

— Dans les leucoses, c'est une atteinte maligne diffuse des cellules sanguines et de leurs cellules souches [Bernheim et François (11)].

— Cependant, il a été décrit des formes leucémiques dont l'origine est dans les cellules mobiles du système réticulo-endothélial :

Ce sont des leucémies aiguës à monocytes.

On a voulu différencier deux formes de leucémies à monocytes :

1) — La leucémie à monocytes type Naegeli : Elle associe une splénomégalie et des signes hémorragiques. L'examen hématologique permet de faire le diagnostic en montrant l'hyperplasie de la série monocytaire, d'érythroblastes et de cellules granulocytaires immatures.

On attribue à ces monocytes une origine myéloblastique.

2) — La leucémie à monocytes type Schilling se caractérise par le groupement dans le sang d'une anémie, d'une leucocytose modérée et, surtout, d'une augmentation importante du taux des monocytes.

Le Myélogramme montre une prolifération monocytaire et histiocytaire abondante. Cette leucémie serait d'origine réticulo-histiocytaire. Cazal pense même qu'elle ne serait qu'un aspect de la réticulose histio-monocytaire.

Le diagnostic entre leucose aiguë et histiocytose X, dans son aspect de maladie de Letterer-Siwe chez le nourrisson, est d'autant plus difficile qu'il n'est pas possible d'identifier avec exactitude l'origine et la nature exacte des cellules pathologiques.

En effet, le nouveau-né et le nourrisson peuvent, dans certains cas (agressions diverses, maladies infectieuses...), présenter des modifications très importantes de leur hémogramme et de leur myélogramme. C'est ainsi qu'on constate la présence d'éléments immatures très difficiles à interpréter sous l'angle hématologique, et ceci en dehors de toute hémopathie maligne ou de toute réticulose.

Ceci semble dû à un pouvoir de réviviscence et de prolifération du tissu hémato-poïétique tout à fait particulier à cet âge de la vie.

Le problème se complique d'autant plus que les réactions myéloblastiques ne sont pas rares dans les réticuloses [Chaptal, Cazal (25)]. De même Klemperer, Demney et Freud ont rencontré, d'une part, des réactions myéloblastiques et, d'autre part, des leucoblastoses au cours des réticuloses. Denys et Freud ont même proposé le terme de xantho-leucémies.

En effet, il a été décrit des formes leucémiques de réticulose. On retrouve comme éléments cellulaires anormaux :

a) Des cellules histiocytaires du type médullaire : [Bernheim et François (11) — Orchard (101) — Oberling et Guérin (98)].

b) Des monocytes posant le problème des leucémies à monocytes au cours des réticuloses Gray et Taylor (57) — Thelander — Beyer (14).

c) A la fois, des monocytes, des monoblastes, des cellules histiocytaires Bernheim-Mouriquand (12).

d) Des myéloblastes ou des leucoblastes Chaptal et Cazal (25), Oberling.

e) Des cellules jeunes, et toutes les lignées à la fois: Freud (47, Denys et Malbrain (35).

Ces formes leucémiques sont rares. Sont-elles dûes :

— à une réaction d'irritation ?
— à une atteinte simultanée des systèmes réticulaires et myélocytaires ?

Thelander, Denys, Deelman ont émis l'hypothèse suivant laquelle les cellules réticulaires hyperplasiées peuvent donner, non seulement des histiocytes et fibroblastes, mais encore des cellules hématiques souches. Cette opinion n'est généralement pas admise.

On sait que l'expérience d'Oberling et Guérin sur le virus de la leucémie de la poule vient montrer encore le rapprochement de ces deux affections. En effet, ce virus provoquait :

soit une leucose,
soit une sarcomatose,
— soit une leucose associée à une réticulose.
— soit une réticulose « pure ».

Il est évidemment difficile d'extrapoler à l'homme ces résultats expérimentaux, mais ils doivent être pris en considération.

Il semble bien que la prolifération réticulosique constitue un substratum propice au développement d'une leucémie histiomonocytaire; cependant, la manifestation leucémique est exceptionnelle.

Donc, on ne peut encore réunir, dans un même groupe,

histiocytose (type Letterer-Siwe) et leucose aiguë, bien que de nombreux éléments permettent d'évoquer un rapprochement.

Histiocytoses X et Lympho-Granulomatose maligne

Dans les formes typiques, le diagnostic clinique entre les deux affections ne se pose pas. On ne peut confondre une adénie éosinophilique prurigène et une maladie de Letterer-Siwe.

Mais dans chacune de ces affections, les formes atypiques sont fréquentes. Le diagnostic repose alors sur l'histologie. En effet, le polyphormisme cellulaire de la lymphogranulomatose (constitution de granulomes avec présence de cellules de Sternberg, bariolage cellulaire et ébauche de sclérose) s'oppose au mono-morphisme des réticulo-endothélioses (prolifération de cellules réticulaires).

Mais il existe aussi des formes de transition. La réticulo-endothéliose peut présenter un certain degré de polymorphisme cellulaire, une réaction fibreuse.

La présence de cellules géantes et de cellules Sternbergoïdes est très fréquente.

De plus, la maladie d'Hodgkin peut prendre un aspect réticulaire. Foulon (45) a décrit une forme réticulaire de cette maladie; le diagnostic était toutefois possible par la clinique, l'hématologie et l'évolution histologique.

Le diagnostic entre ces deux affections est donc relativement facile, grâce à l'ensemble des examens cliniques, biologiques et histologiques.

Certains auteurs ont trouvé dans les ressemblances matière à rapprocher ces deux types de maladies. Ainsi Cazal (21) écrit que « la maladie de Hodgkin n'est qu'une réticulose histio-monocytaire contre laquelle l'organisme réagit par des manifestations inflammatoires, parfois du type allergique (éosinophilie). Dans la réticulose histio-

monocytaire, les cellules réticulaires proliférantes envahissent les tissus qui subissent uniquement des altérations dégénératives sans réagir (Anergie).

Actuellement, on rapproche la maladie de Hodgkin des réticuloses réactionnelles, en raison de l'évolution par poussées aggravantes et en fonction d'expérimentations et d'observations faites avec le microscope électronique, qui évoquent une similitude avec les maladies à virus.

Histiocytose X et Mycosis fongoïde

L'existence du mycosis fongoïde, entité anatomo-clinique, n'est plus, à l'heure actuelle, admise par tous (93).

— Pour certains auteurs, ce terme correspond à un aspect symptomatique rencontré au cours de maladies diverses (Lympho-granulome malin — Sarcome de la peau).

— D'autres pensent que le Mycosis fonfoïde n'est qu'une manifestation cutanée des réticuloses malignes.

— Enfin, les auteurs allemands considèrent qu'il s'agit bien d'une entité nosologique, débutant par des manifestations érythrodermiques, puis par des lésions cutanées et viscérales de type granulomateux.

Histiocytose X et Lympho-Adénopathie giganto-folliculaire

La maladie de Brill Symmers réalise une hyperplasie multinodulaire du tissu lympho-réticulaire, avec atteinte des ganglions lymphatiques et de la rate. Mottura (93) dit que :

« La parenté de cette affection avec les réticuloses malignes résiderait dans l'impossibilité d'en définir l'étiologie et dans le fait que, se présentant sous forme de lymphone bénin, l'affection pourrait se transformer en réticulo-

sarcome, en granulome malin, en lymphoadénose leucémique ou en lympho-sarcome. La transformation en réticulose maligne n'a jamais été signalée, mais certains auteurs font rentrer la maladie de Brill Symmers dans le groupe des réticuloses [Jakson-Parker (69), Symmers (133) .

Cependant, rien ne justifie ce rattachement; tout au plus, peut-on considérer cette affection comme présarcomateuse.

Histiocytose X et Sarcome des Cellules réticulo-histiocytaires

1° *CLINIQUEMENT :*

Il existe toutes les formes de transition entre la réticulose histiocytaire et le Sarcome multiple à éléments réticulo-histiocytaires.

Le diagnostic anatomo-clinique est en général facile dans les formes extrêmes, beaucoup plus difficile dans les formes que de nombreux éléments (cliniques - histologiques - extensifs) rapprochent.

On peut distinguer (Mottura, 93) :

— les Réticuloses malignes, avec participation de tout le système réticulo-histiocytaire, de diagnostic facile;

— les Réticuloses à manifestations cutanées ou viscérales, où la participation du système réticulo-histiocytaire paraît moins évidente;

— les Proliférations localisées à forme tumorale où cette même participation du système réticulo-endothélial paraît discutable;

— les Sarcomes à éléments réticulo-histiocytaires multiples ou métastatiques.

Si le diagnostic clinique est facile, entre une réticulose (maladie de Letterer-Siwe par exemple) et une tumeur localisée dont les caractéristiques sont malignes, il est, par

contre, beaucoup plus difficile de différencier apparition de foyers multiples de réticulose maligne et généralisation métastatique d'un sarcome localisé au début.

Ceci pose alors le problème des distinctions histologiques entre les deux processus et surtout le problème de leur développement et de leur extension dans l'organisme. Cazal (21), après Sézary, souligne, à juste titre, l'opposition entre le développement métasplasique et néoplasique.

2° *DISTINCTIONS HISTOLOGIQUES :*

De nombreux auteurs se basent sur l'examen microscopique pour faire le diagnostic entre les deux affections.

Les Réticuloses correspondent à une prolifération systématisée des éléments réticulo-histiocytaires. Cette prolifération progressive, irréversible et mortelle, est une hyperplasie cytologique et architectonique, non atypique, tout au plus anaplasique.

Cependant, on peut rencontrer de nombreux éléments particuliers (cellules Sternbergoïdes — cellules géantes — gigantesques plasmodes type Dustin Weil.

Par contre, les sarcomes se différencieraient par :

— leur début unicentrique,
— leur tendance envahissante,
— leur adhérence aux organes voisins de celui qu'ils intéressent,
— l'atteinte et l'effraction des capsules,
— la destruction des structures primitives par ce tissu sarcomateux.

En réalité, cette distinction est facile dans les cas typiques, mais une lésion réticulo-endothéliale (réticulose) avancée dans son développement entraîne un bouleversement complet de la structure primitive. Il est impossible de différencier, parfois, Réticulose et Sarcome, sur l'examen microscopique. Boulenger (17) insiste, de plus, sur la superposition fréquente des deux types de lésions et même sur leur association exceptionnelle.

3° *Enfin*, certains auteurs, voulant différencier nosologiquement Réticulose et Sarcome, envisagent *LEUR*

MODE D'EXTENSION.

— Bernheim et François (11) rappellent, à juste titre, qu'il y a opposition entre la généralisation métastatique du Sarcome et celle, métaplasique sur place, de la Réticulose. Mais, là encore, on ne peut rien prouver si on n'a pas connaissance d'une localisation primitive évidente.

En outre, pour certains auteurs, la Réticulose pourrait se développer non pas seulement par induction métaplasique en différents endroits du système réticulo-histiocytaire, mais encore par métastases électives (Ogata), ou systématisées.

Donc, les limites sont souvent imprécises, et des auteurs, dont Dreyfus, pensent faire rentrer Réticuloses malignes et Néoplasies dans un même groupe.

Cependant, avec Cazal (21), nous dirons qu'il existe peut-être une parenté étiologique et pathogénique entre métaplasie et néoplasie (donc entre réticulose et réticulosarcome), mais qu'aucune preuve ne permet encore de les grouper ensemble.

CHAPITRE VIII

TRAITEMENT ET PRONOSTIC

1) *MOYENS THERAPEUTIQUES.*

a) *Symptomatiques.*

1. Perfusions intra-veineuses de Sérum, de Plasma.
Transfusions de sang.
Vitamines.
Glutamate ferreux.

Afin d'améliorer l'état général.

2. Antibiotiques.

Ils sont utilisés à fortes doses pour juguler les infections qui sont particulièrement fréquentes chez l'enfant atteint d'Histiocytose X. (Otites).

Ils servent pour prévenir les surinfections au cours d'un traitement par les corticoïdes.

On utilise préférentiellement les différentes sortes de Pénicilline. Eventuellement, la Streptomycine ou d'autres antibiotiques adaptés au germe infectieux.

3. Hormone post-hypophysaire.

Elle jugule le diabète insipide, mais c'est un traitement qui doit être poursuivi toute la vie.

4. Le traitement des lésions cutanées est particulièrement délicat, de peu d'efficacité. — Eosine à l'eau, Pommade néomycine-hydrocortisone sont conseillées.

b) *Visée curatrice.*

1. Les moutardes azotées, les antimitotiques ont été employés par différents auteurs avec peu de succès. Toutefois, on doit signaler les effets bénéfiques de la 6-Mercaptopurine sur le granulome éosinophile isolé ou multiple.

2. La corticothérapie semble être, à l'heure actuelle, la meilleure forme de traitement des Histiocytoses X.

On dispose des différentes formes de corticoïdes :

Cortisone, Hydro-Cortisone, Delta-Cortisone restent les plus utilisées. L'A. C. T. H. est conseillée par de nombreux auteurs : Flosi (41), Hadida (64). (On connaît son action sur les polynucléaires éosinophiles).

3. La radiothérapie est utilisée pour traiter les lésions osseuses et ganglionnaires. Elle est faite à petites doses : 50 à 100 r. par séance pour un total de 1.000 à 1.500 r. par champ. Les effets de la radiothérapie sont limités aux zones sur lesquelles elle est dirigée.

4. La chirurgie. — Elle permet la biopsie; elle fait cesser les douleurs. Elle réalise un curetage des lésions osseuses. La résection sous-périostée est déconseillée.

2) *INDICATIONS ET RESULTATS.*

A) *Maladie de LETTERER-SIWE.*

Il semble, actuellement, que le meilleur traitement que l'on puisse prescrire associe antibiotiques et corticoïdes.

— De nombreux auteurs signalent l'intérêt de cette thérapeutique [Hadida (64), Grislain (59)].

Toutefois, les résultats en sont médiocres. La maladie prend un aspect subaigu, la vie de l'enfant est prolongée de quelques mois, les surinfections sont supprimées. Cependant, on peut assister à des périodes de rémissions de longue durée. Lightwood (83) signale trois cas en rémission contrôlée, dont un semble avoir évolué vers la sédation.

L'évolution vers la maladie de Hand-Schuller-Christian serait peut-être une forme de guérison de cette affection.

De toute manière, cette affection reste mortelle à plus ou moins longue échéance.

B) *Maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN.*

La radiothérapie sur les lésions osseuses donne, en général, d'excellents résultats. Les images pathologiques

disparaissent en quelques mois. Par contre, elle ne fait pas régresser l'exophtalmie.

Le diabète insipide est parfaitement sensible aux extraits post-hypophysaires.

Le traitement de choix de cette affection est là encore basé sur les corticoïdes. La Delta-Cortisone associée aux antibiotiques amène rapidement une amélioration de l'état général, une régression de la plupart des signes, sauf le diabète insipide.

Sur les 65 malades colligés par Olmer (Thèse, Marseille), 50 sont stabilisés, mais ils sont en général tous revus à brève échéance. On ne peut donc préjuger du pronostic final. Cependant, la maladie de Hand-Schuller-Christian n'est pas toujours mortelle. Le pronostic est fonction de l'importance et du nombre des atteintes viscérales et surtout de la rapidité d'évolution et d'installation de la maladie.

C) *Le Granulome Eosinophile.*

De multiples traitements ont été proposés pour cette affection. Il semble que l'on doive différencier le traitement du granulome, suivant qu'il est isolé ou multiple.

Un *Granulome éosinophile simple* peut être traité par des méthodes différentes.

Méthode médicale : Elle est employée pour des pièces osseuses inaccessibles à l'abord chirurgical (lésions osseuses craniennes).

Flosi (41) signale les effets bénéfiques de l'A. C. T.H.

Olmer rapporte deux cas guéris par un traitement à la 6-Mercaptopurine.

Méthode orthopédique : Elle est utilisée pour des lésions osseuses type vertebra-plana granulomateuse. Elle donne de bons résultats cliniques sinon radiologiques. (Virenque - 143).

Méthode radiothérapique : Efficace, elle entraîne à plus ou moins brève échéance la disparition des lésions osseuses.

Méthode chirurgicale : Elle consiste en un curetage et un « bourrage » soigneux des cavités osseuses. — Cette méthode a l'intérêt d'affirmer le diagnostic, car elle permet les examens macroscopiques et microscopiques des tissus lésionnels.

Les résultats de ce traitement sont toujours bons; la guérison est la règle. Celle-ci a pu se produire spontanément, au point que certains auteurs ont préconisé l'abstention thérapeutique. Elle n'est toutefois pas conseillée.

On a pu observer une récidive locale; elle est tout à fait exceptionnelle

** *Un granulome éosinophile à localisations multiples* pose des problèmes plus difficiles. Le traitement est fonction :

— de l'importance des atteintes osseuses,
— de leur nombre,
— de leur localisation,
— de l'association d'une atteinte viscérale.

Le plus souvent, on traitera un Granulome éosinophile à localisations multiples par l'association Corticoïdes-Antibiotiques. La radiothérapie est ici moins efficace. La chirurgie a l'inconvénient de ne pouvoir intervenir que sur un seul foyer. Le traitement reste fonction de chaque cas et sera adapté au fur et à mesure de l'évolution de la maladie.

Les résultats de ces traitements et le pronostic de l'affection sont très variables et totalement imprévisibles.

CONCLUSIONS

L'étude de quatre cas d'Histiocytose de l'Enfant (2 maladies de Letterer-Siwe et 2 maladies de Hand-Schuller-Christian, nous a permis de faire une revue à peu près complète des observations publiées jusqu'à ce jour.

Nous avons essayé de situer les Histiocytoses de l'Enfant dans le grand cadre des Réticuloses, après en avoir précisé le substratum histologique.

Nous avons insisté sur la diversité et la variabilité évolutive des diverses manifestations cliniques, tout en considérant comme toujours valables les grands syndromes classiques de Maladie de Letterer-Siwe, de Hand-Schuller-Christian et du Granulome éosinophile.

L'étiologie exacte des Histiocytoses de l'Enfant demeure totalement inconnue. L'intérêt majeur réside dans les difficiles problèmes de diagnostic différentiel et nosologique que pose cette affection.

Bien que l'unicité des Histiocytoes de l'Enfant soit sérieusement mise en doute par certains auteurs, ce cadre clinique et histologique doit être conservé, ne fût-ce que dans l'attente d'un démembrement ultérieur.

Les incertitudes étiologiques rendent compte des difficultés extrêmes pour établir un pronostic valable. L'axiome classique (Maladie de Letterer-Siwe d'évolution mortelle, Maladie de Hand-Schuller-Christian de déroulement chronique régressant parfois, Granulome Eosinophile de pronostic toujours bénin) ne se vérifie pas toujours.

VU : **Le Président de Thèse :**

M. SOREL.

VU : **Le Doyen :**

LAZORTHES.

Vu et permis d'imprimer :

TOULOUSE, le 2 Mai 1963

Le Recteur,

Président du Conseil de l'Université :

DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. — ABT A., DENENHOLTZ E. — Letterer Siwe's disease. American journal of disease of children, 1936, 51, 499-522.
2. — AHNQUIST G., HOLYOKE J. — Congenital Letterer Siwe disease in aterm stillborn infant. J. Pediat. 1960, 57, 897-904.
3. — AKIBA A. — Sur le système réticulo-endothélial de la rate, les lymphocytes et leur rapport dans l'apparition des leucemies. Virchows Archiv. für pathologische Anatomie und Physiologie. 1926, 260, 262.
4. — ARCOMANO J., BARNETT J., WUNDERLICH H. — Histiocytosis X. The american journal of roentgenology. 1961, 85, 663-679.
5. — AVERY M. E., MAC AFEE J. G., GUILP H. G. — The course and prognosis of réticulo-endotheliosis. A study of forty cases. The american journal of medicine. 1957, 22, 636-652.
6. — BASS M. H., SAPIN S., HODES H. — L'emploi de la cortisone et de l'A. C. T. H. dans le traitement de la réticulo-endothéliose chez l'enfant. 1953, 85, 393-403.
7. — BATSON R., SHAPIRO J. et coll. — Acute non lipid disseminated reticulo-endotheliosis. American journal of diseases of children. 1955, 90, 323.
8. — BERNARD J. — Reticulose histiocytaire aiguë maligne. Maladies du sang et des organes hematopoiétiques. Flammarion éditeur. 1948.
9. — BERNARD J., SELIGMANN M. — Leucoses du nourrisson. Encyclopédie médico-chirurgicale. 1959.
10. — BERNARD, ROUSSEL, OLMER. — Pronostic actuel des reticuloses malignes de l'enfant. A propos de 7 observations personnelles. Archives françaises de pédiatrie. 1060, 17, 1110.
11. — BERNHEIM M., FRANÇOIS R. — La réticulose histiomonocytaire maligne de l'enfance. Pédiatrie, 1952, 7, 509-527.
12. — BERNHEIM M., MOURIQUAND C., FRANÇOIS R., VERNEY R., BEY Y. — Réticulose histio-monocytaire du nourrisson à forme de xanthomatose cutanée. Pédiatrie, 1956, 11. 399-408.
13. — BESKOW B. — Eosinophilic granulomatosis case. Nordisk Medicin. 1946, 30, 965.

14. — BEYER P., LEGAL Y., LEVY J., TANNIERE M. — Maladie de Letterer-Siwe. Forme cutanée et pulmonaire avec ictère ascite chez un enfant de 10 mois. Semaine des Hôpitaux de Paris. 1956, 32, 1786.1790.

15. — BLAHD W., LEVY M., BASSET S. — A case of Hand-Schuller-Christian syndrome treated with cortisone. Ann. Int. Med. 1951, 35, 927.937.

16. — BONSTEIN H. — Un cas de maladie de Letterer-Siwe chez le nouveau-né. Zschr. Allgem. Path. Bakter. 1955, 18, 1257.

17. — BOULENGER. — La réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne. Thèse. Paris, 1941.

18. — CATHALA J. et AUZEPY P. — Granulome eosinophile de l'os. Nourrisson. 1952, 40, 1.

19. — CATHALA J. et BOULENGER P. — Nosologie de la réticulose histiocytaire à évolution maligne. Presse médicale, 1941, 56, 497.

20. — CAZAL P. — Les réticulopathies et le système réticulo-histiocytaire. Editeur Vigot, Paris, 1942.

21. — CAZAL P. — La réticulose histio-monocytaire. Editeur Masson, Paris, 1946.

22. — CAZAL P. — Considérations générales sur les hemoblastoses, la réticulose histio-monocytaire et les leucémies à monocytes. Semaine des hôpitaux de Paris. 1948, 25, 803.

23. — CAZAL P., PAGES A. — Les réticulopathies infectieuses et parasitaires. 3e session de la section d'anatomie pathologique de l'union méditerranéenne. Toulouse, 1956.

24. — CHAPTAL J. et coll. — Les réticulites diffuses infectieuses d'origine virale. 18 cas observés chez le nourrisson et l'enfant. Archives françaises de Pédiatrie, 1953, 10, 635.637.

25. — CHAPTAL J., CAZAL P. et coll. — Etude clinique et anatomique d'une maladie de Hand-Schuller-Christian de l'enfant suivie pendant trois ans. Semaine des hôpitaux de Paris. 1956, 32, 587.596.

26. — CHEVREMONT M. — Recherches sur l'origine, la distribution, les caractères cytologiques et les propriétés biologiques des histiocytoses et des macrophages par la méthode de la culture des tissus. Thèse d'agrégation. Liège, 1942.

26 bis. — CHEVREMONT M. — Notions de cytologie et d'histologie. Liège, 1956, 597.

27. — CHRISTIAN M. A. — Defects in membranous bones exophtalmos and diabetes insipidus on usual syndrome of dispituitarisme. Medical clinics of North-America. 1920, 3, 849.871.

28. — CLEMENT R. — Maladie de Letterer-Siwe et réticulo-histiocytoses aiguës. Presse médicale, 1954, 62, 726.763.

29. — COWIE D., MAGEE M. — Maladies lipidiques. Archives of internal medecine. 1934, 53, 391.399.

30. — CURTISS A. C., CAWLEY E. P. — Eosinophilic granuloma of bone with cutaneous manifestations. Archives of dermatoloy and siphilology. 1947, 55, 810.

31. — DALLOUL H. — La place de la maladie de Letterer-Siwe dans les réticulo-histiocytoses aiguës du nourrisson. Thèse. Paris, 1958.

32. — DEBRE R., LELONG M. — Pédiatrie. Tome II. Flammarion édit., 2047.

33. — DEDIEU P. — Les manifestations pulmonaires de la maladie de Hand-Schüller-Christian. Thèse, Toulouse, 1953

34. — DENYS P., MALBRAIN H. — Contribution à l'étude des réiculo-endothélioses de l'enfant. Archives françaises de Pédiatrie. 1954, 11, 707.716.

36. — DREYFUS B. — Considérations critiques sur la réticulose histiocytaire aiguë à évolution maligne. Revue d'hématologie. 1949, 4, 58.

37. — ENGELBRETH, HOLM, TEILUM, CHRISTENSEN. — Eosinophilic granuloma of bone Schüller-Christian disease. Acta Medica Scandinava. 1944, 118,292.

38. — FEVRE M. — Granulome éosinophile. Revue de chirurgie orthopédique. 1955, 41, 3.31.

39. — FEVRE M. — Granulome éosinophile des os et son diagnostic radiologique. Revue du Praticien. 1957, 2214.2223.

40. — FINZI O. — Mieloma con prevolenza delle cellule eosinofile circoscritto all'osso frontale in un giovane di 15 anni. Minerva Medica. 1929, 91. 239.241.

41. — FLOZI A. Z. et coll. — Traitement du granulome éosinophile par l'A. C. T. H. The journal of clinical endocrinology. 1957, 17, 994.

42. — FONTAN, VERGER, LEGER, PERY. — Réticulomycelose congénitale. Pédiatrie, 1958, 13, 527-535.

43. — FONTAN, VERGER, BENTEGEAT, Mlle LASSERRE, BATTIN. — Maladie de Letterer-Siwe et réticulose cutanée et pulmonaire. Archives françaises de Pédiatrie. 1960, 17, 1087.

44. — FOOT, OLCOTT. — Non lipoid histiocytosis. The american journal of pathology. 1934, 10, 81.

45. — FOULON P. — La place nosologique de la lymphogranulomatose. Thèse. Paris, 1932.

46. — FRASER J. — Skeletal lipoïd granulomatosis. British journal of surgery. 1935, 22, 800.

47. — FREUD P. et coll. — Leukemic xanthomatosis. American journal of diseases of children. 1954, 88, 43.66.

48. — GADRAT J. — Les manifestations pulmonaires de la maladie de Hand-Schüller-Christian. Analyse in Presse médicale. 1952, 60, 1562.

49. — GAILLARD L., MOURIQUAND C., DELPHIN D., BRUGIERE J. — Leucoses et réticuloses histio-monocytaires aiguës congénitales. A propos de trois observations. Semaine des hôpitaux de Paris. 1961, 37, 255.

50. — GARNIER. — La maladie de Letterer-Siwe. Thèse. Paris, 1952.

51. — GILOT A. — A propos d'une forme de passage de la maladie de Letterer-Siwe en maladie de Hand-Schüller-Christian. Thèse. Paris, 1959.

52. — GITTINS R. — Anemia and reticulo-endotheliosis. Archives of diseases in childhood. 1933, 8, 367.

53. — GLANZMANN E. — Infektiose Reticuloendotheliose. (Abt-Letterer-Siwe'sche Krankheit) und ihre Beziehungen zum Morbus Schüller-Christian. Ann. Paediat., 1940, 155; 1.

54. — GORNOUEC, LAMBERT, BUNOT, VIGNEUL, CASTEL. — A propos de 2 observations de maladie de maladie de Letterer-Siwe. Presse médicale, 1952, 60, 1150

55. — De GRACIANSKY P. et coll. — A propos d'un cas de réticulose histio-monocytaire suraiguë chez un nourrisson. La semaine des hôpitaux de Paris, 1953, 29, 1643-1647.

56. — GRAVELEAU D. et coll. — Les réticuloses X. A propos de 9 observations. La semaine des hôpitaux de Paris, 1960, 1, 932-950.

57. — GRAY J. D., TAYLOR S. — Réticulo-endothéliose généralisée aiguë se terminant en leucémie monocytaire. Cancer, 1953, 6, 333-337.

58. — GREEN W., FARBER S. — Eosinophilic or solitary granuloma of the bone. Journal of bone and joint surgery. 1942, 24, 499.

59. — GRISLAIN J., KERNEIS J., LEMOINE P., LANNE Y. — Réticulose histiocytaire maligne et cortisone. Archives françaises de Pédiatrie. 1955, 12, 690.

60. — GROSS P., JACOX H. — Eosinophilic granuloma and certain other reticulo-endothélial hyperplasias of bone. The American Journal of the medical sciences. 1942, 203, 673 687.

61. —GUGENHEIM P. — Contribution à l'étude de la maladie de Letterer-Siwe. Thèse. Paris, 1956.

62. — GUICHARD A. — La granulomatose maligne de Paltauf-Sternberg et ses limites. Thèse. Lyon, 1932.

63. — GUIZETTI H. U. — Zur Frage der Infektiös bedingten Systemerkraukenkungen des reticulo-endothelialen apparates in Kindersalter. Virchow's. Archiv. für pathologische und Physiologie. 1931, 282, 194.

64. — HADIA E., TIMSIT E., STREIT R. — Reticulose histiomonocytaire du type Letterer-Siwe. Action favorable de la corticothérapie. Bulletin de la Société Française de Dermatologie. 1961, 68, 788.

65. — HAMILTON, BARNER, KENNEDY, Mac KORT. — Radiology. 1946, 445.

66. — HAND A., — Polyuria and tuberculosis. Archives of pediatrics. 1893, 10, 673.

67. — HAND A. — Defects of membranous bones, exophtalmos and polyuria in childhood ; Ist it dyspituitarism. The American Journal of the Medical sciences. 1921, 162, 509.515.

68. — IZARD P. — Leucoses du Nourrisson. Thèse. Toulouse, 1962.

69. — JACKSON H., PARKER F. — Hodgkin disease and allied disorder. Oxford University Press. 1947.

70. — JAFFE H. L., LICHTENSTEIN L. — Eosinophilic granuloma of bone. Archives of Pathology. 1944, 37, 99.

71 KAPLAN M., GRUMBACH R., TETU A., LAU P. — A propos d'une observation de granulome éosinophilique à forme diffuse. Archives françaises de Pédiatrie. 1952, 9, 237.253.

72. — KARGA C., RICHTER, de SANCTIS. — Réticulo-endothéliose généralisée aleucémique. American journal of diseases of children. 1948, 75, 376.384.

73. — KLEMPERER P. — Reticuloendotheliosis. Bull. New-York, Acad. Med., 1954, 30, 526.

74. — LAUSECKER H. — La maladie d'Abt-Letterer-Siwe chez des jumeaux. Wien. Klin. Wschr. 1956, 68, 433.435.

75. — LAYANI, ASCHKENASY A. — Histiocytose eosinophilique des os dite « granulome éosinophilique ». Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1948, 64, 391.397.

76. — LAYANI F., ASCHKENASY A. — Le granulome éosinophile de l'os. Annales de Médecine. 1951, 52, 325.355.

77. — LECLERC et CABANNE F. — Granulome eosinophile des os. Journal médical de Lyon. 1957, 38, 843.854.

78. — LEGER L., DUCROQUET R., GAUTHIER-VILLARS P., TCHEKOFF S. — Le granulome éosinophile des os. Presse médicale. 1947, 55, 648.650.

79. — LEGER L., DUCROQUET R., LEGER H. — Maladies du squelette. Editeur Masson, 1949.

80. — LETTERER E. — Aleukâmische Retikulose. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie. 1924, 30, 377.394.

81. — LICHTENSTEIN L., JAFFE H. — Eosinophilic granuloma of bone. The american journal of pathology. 1940, 16, 595.

82. — LICHTENSTEIN L. — Histiocytosis X. Integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. Archives of pathology. 1953, 56, 84.102.

83. — LIGHTWOOD R., BODIAN M. et coll. — Discussions sur le granulome éosinophile de la maladie de Letterer-Siwe et celle de Hand-Schüller-Christian. Proc. Roy. Soc. Méd. 1955, 48, 711.720.

84. — LOVE F. M., FASHENA G. — Eosinophilic granuloma of bone and Schüller-Christian disease. Journal Pediat. 1948, 32, 46.

85. — MAC GAVRAN M. H., SPADY H. A., — Eosinophilic granuloma of bone. (Study of 28 cases). The journal of bone and joint surgery. 1960, 42, 979.992.

86. — MALLORY T. B. — Diseases of bones. The new England journal of medicine. 1942, 277, 955.

87. — MARIE J., NORMAND F., MALLET R., SALET J. — La réticulose cutanée et pulmonaire apyrétique du nourrisson. Variété clinique nouvelle de réticulose endothéliose. Presse médicale, 1941, 1146.

88. — MARIE J., SERINGE, SALET, HEBERT, ELLIACHAR. — La réticulose subaiguë du nourrisson à évolution maligne. Société de Pédiatrie de Paris, 18 juin 1950.

89. — MARKOVITS. — Radiodiagnostic. Tome I. Os et articulations. 145.148.

90. — MERMANN A., DARGEON H. — Le devenir de certaines réticulo-endothélioses non lipidiques. Cancer, 1955, 8, 112.122.

91. — MIGNON F. — Ein granulationstumor des Stirn beins. Fortschr., a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. 1930, 42, 749.751

92. — MOREL J. — Le système réticulo-endothélial. Lille Médical. 1963, 8, 64.69.

93. — MOTTURA G. (Turin). — Les réticuloses néoplasiques ou malignes. 3e session de la section d'anatomie pathologique de l'union médicale méditerranéenne. Toulouse, Juin 1956.

94. — NANTA A., GADRAT J. — Le granulome éosinophilique de la peau. Bulletin de la Société Française de Dermatologie. 1937, 44, 1479.

95. — NEIMANN N., PIERSON M., MERAUD A., MANCIAUX. M. — Maladie de Letterer-Siwe chez le nourrisson. Bulletin de la Société Française de Dermatologie. 1953, 353.

96. — NELSON R., STOFER B. — Acute reticulo-endotheliosis. The american journal of diseases of children. 1952. 83, 475.480.

97. — OBERLING Ch. — Les réticuloses. Progrès médical. 1953, 81, 259.

98. — OBERLING Ch., GUERIN M. — Les réticuloses et les réticulo-endothélioses. Etudes anatomo-cliniques et expérimentales. Sang. 1934, 8, 892.924.

99. — OBERMANN H. A. — Idiopathic histiocytosis Pediatrics. 1961, 28, 307.327.

100. — OLMER J., MANGIN M., MARTIN M. — Intérêt de l'électrophorèse sur papier dans les leucoses, les réticulopathies malignes. Presse médicale. 1956, 64, N° 6.

101. — ORCHARD N. P. — Syndrôme de Letterer-Siwe. Une observation avec modifications sanguines habituelles. Archives of diseases of children. 1950, 25, 151.

102. — OTANI S., EHRLICH J. — Solitary granuloma of bone simulating primary neoplasm. The american journal of pathology. 1940, 16, 479.

103. — PAQUELIN F. — Manifestations auriculaires du granulome histiocytaire. Thèse. Paris, 1956.

104. — PINKUS H., COPPS L., CUSTER S., EPSTEIN S. — Réticulo-granuloma. The american journal of diseases of children. 1949, 77, 503.519.

105. — PODOVINEC E., TERPLAN K. — Zur frage des so gennanten akuten aleukâmischen retikulose. Archiv. für kinderheilkunde. 1931, 93, 40.

106. — PONSETI. — Bone lesions in eosinophilic granuloma-Hand-Schüller-Christian diesase and Letterer-Siwe disease. Journal of bone and joint surgery. 1948, 30, A, 4, 811.833.

107. — POUYANNE. — La vertebra plana, localisation rachidienne du granulome éosinophile. Revue de chirurgie orthopédique. 1954, 40, 25.31.

108. — REIGNIER J. Cl. — Osteosarcome. La vie médicale. 1955, N° 54.

109. — ROULET C. — Die ausgestochen blastomatösen retikulosen. Verh. D. Ges. Path. 1953, 37, 105.

101. — ROUSSY G., OBERLING L. — Akute wahrscheinlich infektiöse aleukâmische retikulose hei einem sâugling. Wien. med. Wchnschr. 1934, 84, 407.

111. — ROWLAND R. S. — Xanthomatosis and the reticulo-endothelial system. Archives of Internal Medicine. 1928, 42, 611.674.

112. — SACREZ R., FRUHLING L., HEUMAN F., KURTZEMANN G., NICOLAS S. — Maladie de Letterer-Siwe. Pédiatrie, 1953. Tome 8, 909.915.

113. — SACREZ R., FRUHLING L., HEUMANN F., CAHN R. — Reticulohistiocytose maligne à forme cutanée et hé-

matologique chez un nnuveau né. Archives Françaises de Pédiatrie. 1954, 11, 141.150.

114. — SAENGER E., JOHANSMANN R. — Letterer-Siwe disease. The american journal of roentgenology. 1954, 71, 472.483.

115. — SALAZAR de SOUSA C., MENDES A. — Granulome eosinophile. Semaine des hôpitaux, 1951, 27, 33.41.

116. — SANCHEZ LUCAS. — Anatomie pathologique de la maladie de Hand-Schüller-Christian. Toulouse Médical, 1952, 11, 880.897.

117. — SANCHEZ LUCAS (Barcelone). — Reticuloses métaboliques. 3e session de la section d'anatomie pathologique de l'union médicale méditerranéenne. Toulouse 1956.

118. — SBARBARO J., FRANCIS K. — Eosinophilic granuloma of bones. Journal of the american medical association. 1961, 178, 706.

119. — SCHAFER. — Non lipoid reticulo-endotheliosis. Letterer-Siwe's disease. Report of three cases. The american journal of pathology, 1949, 25, 49.83.

120. — SCHULLER A. — Uber eingenartige Schâdeldefekte ün Jugendalter. Fort chr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. 1915, 23, 12.18.

121. — SCHULLER A. — Dysostosis hypophysaria. The british journal of radiology. 1926, 31, 156.158.

122. — SENDRAIL. — Syndrômes de surcharge. Encyclopédie médico-chirurgicale. Nutrition. 1952, 10535 C. 10, 1 à 14.

123. — SEZARY A. — Classification des réticulo-endothélioses. Presse médicale, 1941, 66.

124. — SEZARY A. — Les réticuloses cutanées. Ann. Dermat. 1952, 79, 378.

125. — De SEZE S., RYCKEWAERT. — Maladies des os et des articulations. Flammarion édit., 346.365.

126. — SIGUIER F., GODEAU P., CAMUS J. P., LEVY R.; BEN HAMIDA. — L'association diabète insipide granulome éosinophile des os. La semaine des hôpitaux, 1963, 19, 615.

127. — SIWE S. — Die Retikuloendotheliose. Zeitschrift für Kinderh. 1933, 55, 212.247.

128. — SIWE S. — The reticulo-endotheliosis in children. Advances in Pediatrics. 1949, 4, 117.143.

129. — SMITH L. — Xanthomatosis involving bone (lipoïd histiocytosis). Radiology, 1935, 24, 521.534.

130. — SOSMAN M. — Xanthomatosis (Schüller's disease, Christian's Syndrome. Report of three cases treated with roentgen rays. American journal of Roentgenology, 1930, 23, 581.597.

131. — SWEITZER S., WINER, CUMMING. — Reticulo-endotheliosis. Archives of dermatology and siphilology, 1939, 40, 192.199.

132. — SWEITZER S., LAYMON C. — Letterer-Siwe's disease. Archives of dermatology and syphilology. 1949, 59, 549.

133. — SYMMERS. D. — Clinical signifiance of the pathologic changes in giant follicular lymphadenopathy. Archives of pathology. 1942, 34, 385.

134. — THANNHAUSER S., WAGENDANTZ H. — The different clinical groupe of xanthomatous diseases (22 cases). Annals of internal medicine, 1938, 11, 1661.

135. — THOMPSON C., KEEGAN J., DUNN A. — Defects of membranous bones, exophtalmos and diabetes insipidus. Archives of internal medicine. 1925, 36, 650.666.

136. — UEHLINGER E. — Aleukâmische reticulose. Zieglers, Beitr. 1930, 83, 719.746.

137. — VACHON R., MOREL P., BOURGEOIS H. — A propos d'un cas de réticulose histiomonocytaire maligne. Journal de médecine de Lyon. 1950, 735, 701.708.

138. — VAN BOLHUIS T., NOLEM W. — 2 cas de maladie de Letterer-Siwe. Maandsch. kindergenesk, 1951, 19, 374.385.

139. — VAN CREVELD S., TER PORTEN F. H. — Infective reticulo-endotheliosis chiefly localized in lungs, bone marrow and thymus. Archives of diseases in childhood. 1935, 10, 125.142.

140. — VERSIANI O., FIGNEIRO J., JUNQUEIRA M. — Hand-Schüller-Christian-Syndrôme and eosinophilic or solitary granuloma of bone. The american journal of medical sciences. 1944, 207, 161.

141. — VESLOT, DUPERRAT, BROWAEYSS, GARNIER, PLEY. — La maladie de Letterer-Siwe. Sa place dans le cadre des réticulo-endothélioses. Etude d'une forme ictérique de cette affection. Archives françaises de pédiatrie, 1951, 8, 225.244.

142. — VESLOT J., GRAVELEAU D. — Réticuloses histiocytaires. Encyclopédie Médico-chirurgicale. Pédiatrie. Tome II, 1958.

143. — VIRENQUE J., PASQUIE, GAUBERT J. — Notes sur le granulome eosinophilique des os. Presse Médicale, 1960, 68, 2304.

143 bis. — VIRENQUE J., BAZEX A., SALVADOR M., PASQUIE M., GAUBERT J. — A propos du xanthome solitaire de l'os. Annales de chirurgie. Janvier 1961, N° 1-2.

144. — WALLACE W. — Reticulo-endotheliosis. Hand-Schüller-Christian disease and rather manifestations. The american journol of roentgenology. 1949, 62, 189.207.

145. — WALLGREN A. - Systemic reticuloendothelial granuloma. American journal of diseases of children. 1940, 60, 471.500.
146. — WEBER. — Letterer-Siwe'sche Krankhert. Annales paediatrici. 1947, 169, 314.
147. — Mme WEISENZANG G. — Le granulome eosinophile des os. Thèse. Paris, 1951.

Table des Matières

Pages

INTRODUCTION 11

Chapitre Premier. — *Le Système Réticulo-Endothélial* 13

Chapitre II. — *Les Réticuloses* 21

1) Les Réticuloses pures 27

2) Les Réticuloses avec Granulomatose 28

1) Les Histiocytoses X 29

Chapitre III. — *Historique* 31

1) Etude analytique historique des différentes affections 33

2) Rapprochement de ces différentes affections. 41

Chapitre IV. — *OBSERVATIONS* 47

Observation N° 1 48

» N° 2 55

» N° 3 67

» N° 4 71

Pages

Chapitre V. — *Signes Cliniques Radiologiques et Biologiques* 77

1) Les Signes cliniques 80

2) Les grands Syndromes cliniques 87

Chapitre VI. — *Etiologie* 115

Chapitre VII. — *Diagnostic et cadre nosologique* 121

Chapitre VIII. — *Traitement et pronostic* 139

Conclusions 145

Bibliographie 147